



Infección por VIH en pacientes muy inmunodeprimidos: características clínico-epidemiológicas, reconstitución inmunológica y optimización del tratamiento antirretroviral

Christian Manzardo

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

TESIS DOCTORAL

INFECCIÓN POR VIH EN PACIENTES MUY INMUNODEPRIMIDOS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICAS, RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA Y OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Tesis presentada por
CHRISTIAN MANZARDO
para optar al grado de Doctor en Medicina

Directores
Dr. José María Miró Meda
Dra. Montserrat Plana Prades



UNIVERSITAT DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

Septiembre 2013

El Dr. José María Miró Meda, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona y Consultor Senior del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic Universitari de Barcelona.

Y

La Dra Montserrat Plana Prades, Investigadora del Institut de Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer (IDIBAPS).

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada: **‘Infección por VIH en pacientes muy inmunodeprimidos: características clínico-epidemiológicas, reconstitución inmunológica y optimización del tratamiento antirretroviral’**, presentada por Christian Manzardo, ha sido realizada bajo su dirección y cumple los requisitos necesarios para ser leída delante del Tribunal correspondiente.

Firmado: Dr. José María Miró Meda

Firmado: Dra. Montserrat Plana Prades

Barcelona, 27 de Septiembre de 2013

A mi Familia

A todas las Personas y Amigos que viven con VIH

‘Las hipótesis, en la ciencia como en la vida, son siempre peligrosas’.

Albert Camus, ‘La Peste’, 1947

Agradecimientos

Al Dr. José María Miró, por impulsar este proyecto, por creer en mi y en mis posibilidades. Gracias a él y a sus conocimientos he crecido muchísimo como infectólogo y como persona. Gracias por haberme transmitido su visión global (metódica, científica y humanista) de la Medicina y por haberme enseñado a luchar hasta el final y sin tregua para cada uno de nuestros pacientes.

A la Dra Montserrat Plana, por dar su valiosa contribución a este proyecto y por compartir conmigo su visión pragmática de la Vida y de la Ciencia.

A Valentina, Federica, Franklyn y Donatella, por essere i migliori compagni di specialità che potessi aver immaginato. Gracias en especial a Valentina por empezar conmigo el Viaje que cambió nuestras vidas.

Al Profesor Ruggiero D'Elia y al Dr. Carlo Giaquinto por enseñarme las bases de la infectología y del SIDA y por creer en mi desde el minuto cero.

A los Dres Begoña Treviño, Benicio Sanz y Juan Cabezos por acompañarme en mis primeros pasos como especialista.

A los Dres José María Gatell, Asunción Moreno, Felipe García, Alex Soriano, Jose Antonio Martínez, Pep Mallolas, Esteban Martinez, Ana del Río y Carlos Cervera por enriquecer con sus conocimientos mi experiencia en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic.

A Naza, Berta, Fernando, María, Gemma, Lorna, Juanma, Laura, Cristina, Montse, Ana, Marta, Ximena, Emma, Carmen, Sonsoles, Flor y a todos mis compañeros y compañeras de camino, guardia, fatigas y despacho en estos últimos años.

Alla mia grande Famiglia. A mia madre e mio padre, per l'amore e l'appoggio. Ai migliori fratelli del mondo Denis, Petra, Serena e Daphne. Alla nonna Gemma per appoggiarmi incondizionalmente e strenuamente, sempre. Alla nonna Augusta per le preghiere.

A Caterina, Milena, Gloria, Bisio, Moizza, Dante, Alessandra, Cecilia, Massimo, Michele, Alberto, Giacomo e tutti i compagni e amici che ho lasciato in Italia. Vi porto nel cuore per avermi aiutato ad essere ciò che sono.

Al Amor de mi Vida y a su familia que siento como la mía.

Motivación

En 1996 estaba en tercero de carrera. Empecé a trabajar como voluntario en Casa Santa Chiara, en Padua, Italia, una casa de acogida llevada por unas monjas franciscanas donde iban a morir, muchas veces solos, los enfermos terminales de SIDA en un momento donde aún el TARGA no había llegado. Prácticamente cada semana un chico del centro moría o se hospitalizaba, muchas veces sin volver. Fue entonces que por primera vez vi morir a una persona de SIDA, un chico caquético paralizado por una LMP. Se llamaba Adriano y lo recuerdo muy bien. Fue entonces que decidí que mi futuro sería dedicandome a las enfermedades infecciosas. Empecé a frecuentar como estudiante interno la sección de Inmunodeficiencias primarias y adquiridas del Departamento de Pediatría del Policlínico Universitario de Padua, donde el Profesor D'Elia y el Dr. Carlo Giaquinto llevaban niños procedentes de toda Italia siendo el centro de referencia del SIDA pediátrico. Como joven estudiante de medicina quedé literalmente fascinado por el importantísimo cambio que presencié. Unos niños que se morían en los primeros años de vida de repente con la introducción del tratamiento antirretroviral con 3 fármacos llegaban a requerir menos hospitalizaciones, a crecer, a ser adolescentes (problemáticos), a enamorarse e incluso a tener hijos. Para mi como para cualquier médico que se ocupa de VIH creo que fue una experiencia inolvidable de como una enfermedad mortal se transformaba en una infección crónica. A pesar de los enormes pasos hechos por la medicina en el ámbito de la infección por el VIH, aún un 20% de los diagnósticos de infección por VIH se realizan en los países occidentales en una fase muy avanzada de la infección.

El objetivo de esta tesis doctoral es optimizar los recursos y los conocimientos adquiridos en los últimos años en el ámbito de la infección por el VIH y ponerlos al servicio de los que, por miedo, ignorancia, desconocimiento, o por nacer en países con pocos recursos llegan 'tarde' al diagnóstico, para que los clínicos podamos dar una potente y contundente última oportunidad a estas personas.

Presentación

Esta tesis doctoral se estructura según las directrices de la normativa reguladora de los procedimientos relativos a la elaboración, defensa y evaluación de las tesis doctorales de la Universidad de Barcelona (aprobada por la comisión de doctorado del consejo de gobierno de fecha 24 de julio de 2008 y modificada por la comisión de doctorado del consejo de gobierno de 28 de abril de 2010).

La presente memoria se basa fundamentalmente en cuatro artículos originales que pertenecen a una misma línea de trabajo: el estudio de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con una infección avanzada por el VIH, su pronóstico, la valoración del momento óptimo para empezar el TARGA cuando es presente una enfermedad definitoria de SIDA concomitante, la evaluación del mejor tratamiento antirretroviral en esta clase de pacientes y el estudio detallado de la reconstitución inmunológica de estos pacientes tras el comienzo del tratamiento antirretroviral de gran eficacia.

Vista la necesidad de estudiar también desde un punto de vista cualitativo la reconstitución inmune alcanzada tras el comienzo del tratamiento antirretroviral en estos pacientes, se ha considerado imprescindible la co-dirección de esta tesis por profesionales expertos en el manejo clínico de la infección por VIH (Dr. José M. Miró, Consultor Senior del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona y Profesor Titular de Medicina de la Universitat de Barcelona) y en inmunología de la infección por VIH (Dra. Montserrat Plana, Investigadora del IDIBAPS).

El factor de impacto acumulado de los cuatro artículos originales sobre los que se centra esta tesis doctoral es de 16.212 según el ISI-Web of KnowledgeSM - Journal Citation Reports® de 2012.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Artículos originales (Impact Factor total: 16.212)

Mussini C, Manzardo C, Johnson M, Monforte Ad, Uberti-Foppa C, Antinori A, Gill MJ, Sighinolfi L, Borghi V, Lazzarin A, Miró JM, Sabin C; Late Presenter Investigators. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS*. 2008 Nov 30;22(18):2461-9. (Impact Factor 2008: 5.460).

Miro JM*, Manzardo C*, Mussini C, Johnson M, d'Arminio Monforte A, Antinori A, Gill MJ, Sighinolfi L, Uberti-Foppa C, Borghi V, Sabin C; Late Presenters Investigators. Survival outcomes and effect of early vs. deferred cART among HIV-infected patients diagnosed at the time of an AIDS-defining event: a cohort analysis. *PLoS One*. 2011;6(10):e26009. doi: 10.1371/journal.pone.0026009. Epub 2011 Oct 17. (*Equal contribution). (Impact Factor 2011: 4.092).

Manzardo C*, Esteve A*, Ortega N, Podzamczar D, Murillas J, Segura F, Force L, Tural C, Vilaró J, Masabeu A, Garcia I, Guadarrama M, Ferrer E, Riera M, Navarro G, Clotet B, Gatell JM, Casabona J, Miró JM; The PISCIS Investigators. Optimal timing for initiation of highly active antiretroviral therapy in treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected individuals presenting with AIDS-defining diseases: the experience of the PISCIS Cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Jul;19(7):646-653. (*Equal contribution). (Impact Factor 2012: 4.578).

Miró JM, Manzardo C, Pich J, Domingo P, Ferrer E, Arribas JR, Ribera E, Arrizabalaga J, Loncá M, Cruceta A, de Lazzari E, Fuster M, Podzamczar D, Plana M, Gatell JM; Advanz Study Group. Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV type 1-infected patients using a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based or a boosted protease inhibitor-based antiretroviral regimen: three-year results (The Advanz Trial): a randomized, controlled trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010 Jul; 26(7):747-57. (Impact Factor 2010: 2.082).

Artículo original en revisión:

Miro JM, Manzardo C, Ferrer E, Loncà M, Guardo AC, Podzamczar D, Domingo P, Curran A, Clotet B, Cruceta A, Lozano F, Pérez I, Plana M, Gatell JM, and the Advanz-3 Study Group. Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients taking antiretroviral regimens based on Efavirenz, Lopinavir-ritonavir, and Atazanavir-ritonavir: 48-week results of a randomized controlled trial (the Advanz-3 trial) [Under review].

Artículos de Revisión (Anexos):

Manzardo C, Del Mar Ortega M, Sued O, García F, Moreno A, Miró JM. Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol.* 2005;11 Suppl 3:72-82. Review. (Impact Factor 2005: 3.290).

Manzardo C, Zaccarelli M, Agüero F, Antinori A, Miró JM. Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment-naïve HIV-infected individuals with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Sep;46 Suppl 1:S9-18. Review. (Impact Factor 2007: 4.570).

Miró JM, Manzardo C, Zamora L, Pumarola T, Herreras Z, Gallart T, Gatell JM. [Clinical management of acute and chronic human immunodeficiency virus infection before starting antiretroviral treatment]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 Dec;29(10):759-72. (Impact Factor 2011: 1.656).

Capítulos de Libro (Anexos):

Miró JM, Manzardo C, Zamora L, Pumarola T, Herreras Z, Gallart T, Gatell JM. CAPÍTULO 11: 'Manejo clínico de la infección aguda y crónica por el VIH antes del inicio del tratamiento antirretroviral'. En : Guía práctica del SIDA, Ediciones Antares, Barcelona 2013. Eds. JM Gatell, B Clotet, D Podzamczar, JM Miró, J Mallolas. ISBN: 978-84-88825-10-0.

Imaz A, Manzardo C, Ferrer E, Miró JM, Podzamczar D CAPÍTULO 28: 'Otros efectos adversos del tratamiento antirretroviral'. En : Guía práctica del SIDA, Ediciones Antares, Barcelona 2013. Eds. JM Gatell, B Clotet, D Podzamczar, JM Miró, J Mallolas. ISBN: 978-84-88825-10-0.

Índice

<i>ABREVIATURAS</i>	<i>25</i>
I. Introducción	27
<i>I.I Definiciones de diagnóstico tardío y enfermedad avanzada por el VIH</i>	<i>31</i>
<i>I.II Epidemiología del retraso diagnóstico y de la infección avanzada por el VIH en los países desarrollados</i>	<i>33</i>
Imunopatogenia de la Infección por VIH.....	53
Reconstitución inmune tras el comienzo del TARGA	60
El papel del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI)	63
<i>I.III Mejor momento para empezar el TARGA en presencia de una enfermedad definitoria de SIDA</i>	<i>80</i>
<i>I.IV Mejor pauta de antirretrovirales en los pacientes con una infección avanzada por el VIH.....</i>	<i>85</i>
II. Justificación del Proyecto e Hipótesis de Trabajo	99
<i>II.I Justificación del Proyecto</i>	<i>101</i>
<i>II.II Hipótesis de Trabajo</i>	<i>103</i>
III. Objetivos	105
IV. Material y Métodos.....	109
<i>IV.I Diseño del estudio.....</i>	<i>111</i>
<i>IV.II Ámbito del estudio</i>	<i>111</i>
<i>IV.III Variables a incluir.....</i>	<i>113</i>
<i>IV.IV Recogida de datos.....</i>	<i>115</i>
<i>IV.V Análisis de datos</i>	<i>116</i>
<i>IV.V Consideraciones éticas.....</i>	<i>116</i>
<i>IV.VI Dificultades y limitaciones del proyecto.....</i>	<i>117</i>

V. Resultados.....	121
<i>Trabajo 1:</i>	<i>124</i>
<i>Trabajo 2:</i>	<i>134</i>
<i>Trabajo 3:</i>	<i>142</i>
<i>Trabajo 4:</i>	<i>156</i>
<i>Trabajo 5:</i>	<i>170</i>
VI. Discusión.....	213
VII. Conclusiones	241
VIII. Bibliografía.....	247
IX. Anexos.....	277

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxiribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

CD: Cluster de diferenciación

CMV: Citomegalovirus

EBV: Virus de Esptein Barr

IO: Infección oportunista

IP: inhibidores de la proteasa

ITIAN: inhibidores de la trascriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos

ITINN: inhibidores de la trascriptasa inversa no análogos de nucleósidos

LCR: Líquido céfalo-raquídeo

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

*NPC: Neumonía por *Pneumocystis jiroveci**

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

SK: Sarcoma de Kaposi

SNC: Sistema nervioso central

TAR: Tratamiento antirretroviral

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad

TB: Tuberculosis

VHH: Virus Herpes Humano

VHS: Virus herpes simple

VIH-1: Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VVZ: Virus varicela-zoster

I. Introducción

I. Introducción

En los países desarrollados la introducción en 1996 del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha modificado de forma significativa la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con un descenso de la mortalidad y de la morbilidad ligadas a la incidencia de las infecciones oportunistas y neoplasias relacionadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)[1]. Sin embargo, si el diagnóstico de la infección por VIH se realiza en fases avanzadas, vienen menos los beneficios que se podrían traer de un comienzo precoz del tratamiento antirretroviral (cuando la cifra de linfocitos T CD4+ es superior a 200/ μ L). Un amplio estudio de cohortes realizado en Europa y Norte América [2] demostró que la expectativa de vida de los pacientes que empiezan el TARGA con cifras de linfocitos T CD4+ inferiores a 100/ μ L es significativamente menor que en los que empiezan el tratamiento con un mejor estado inmunológico (32.4 años para cuentas de células CD4 inferiores a 100 / μ L frente a 50.4 años para recuentos superiores a 200 células/ μ L); esta mayor mortalidad se explicaría por el hecho que, en caso de diagnóstico tardío, el paciente tiene que empezar el TARGA con una importante afectación de su estado inmunológico, con un mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas y con menores posibilidades de alcanzar la supresión virológica una vez empezado el TARGA.

Los pacientes con un retraso diagnóstico invariablemente tienen criterios para empezar el TARGA [3]. Además, muy a menudo una inmunosupresión marcada va acompañada de una infección oportunista que necesita tratamiento, con una complicación consiguiente del manejo clínico debido al solapamiento de las toxicidades y de las interacciones farmacocinéticas entre los fármacos utilizados para el tratamiento de la IO y medicamentos antirretrovirales, además de un mayor número de comprimidos diarios que el paciente tiene que recibir, hecho que complica la adherencia al tratamiento. Para complicar ulteriormente el manejo, un subgrupo de pacientes, especialmente los que presentan una inmunosupresión marcada en el momento del diagnóstico (un recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 50 células/ μ L) puede presentar un empeoramiento clínico paradójico tras el comienzo del TARGA, conocido como Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI, o SIRI en su acrónimo inglés) como consecuencia del restablecimiento de la capacidad del sistema inmunitario en reconocer antígenos (que pueden ser viables o no viables). Este síndrome es más frecuente en los pacientes que empiezan el TARGA de forma precoz (en los primeros

I. Introducción

15-30 días tras el diagnóstico), hecho que en algunos casos que algunos clínicos puedan decidir retrasar el comienzo del TARGA en esta clase de pacientes.

En el momento del inicio de la elaboración de esta tesis doctoral el mejor tratamiento antirretroviral y el mejor momento para iniciarlo aún no estaba establecido, aunque en los últimos años varios ensayos clínicos publicados en importantes revistas científicas han intentado contestar a este importante dilema clínico.

Muchos pacientes con una infección avanzada por el VIH han sido tratados con éxito con una pauta de antirretrovirales basada en inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir. La eficacia de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI) en pacientes avanzados hasta el año 2010 sólo se había valorado en estudios retrospectivos, estudios de cohorte, o subanálisis de ensayos clínicos no específicamente diseñados para el tratamiento de pacientes avanzados. En el año 2010, 2 estudios randomizados (uno de los cuales compone esta tesis doctoral) han proporcionado datos sobre la eficacia del efavirenz en pacientes muy inmunodeprimidos.

El objetivo fundamental de esta tesis doctoral es mejorar el manejo de los pacientes con una infección avanzada por el VIH, ofreciendo un mejor conocimiento de las características clínicas y epidemiológicas en nuestro medio y a nivel europeo, esclareciendo el mejor momento de empezar el TARGA cuando el paciente debuta con una infección oportunista en nuestro contexto epidemiológico y sanitario y estableciendo la mejor pauta de antirretrovirales en esta población.

I. Introducción

I.1 Definiciones de diagnóstico tardío y enfermedad avanzada por el VIH

Si adoptamos una definición estricta, los pacientes con una infección avanzada por el VIH son aquellos que ya han desarrollado un déficit importante de la inmunidad celular por una reducción importante de linfocitos T CD4+ y se diagnostican de una enfermedad definitoria de SIDA contemplada en la clasificación publicada por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta en 1993 [4] y su sucesiva modificación de 2008 [5].

Sin embargo, a falta hasta 2011 de una definición consensuada por la comunidad científica y universalmente aceptada, existen en la literatura hasta 20 diferentes definiciones de infección avanzada por el VIH [6]. Muchos Autores han adoptado para la definición de infección avanzada por el VIH criterios temporales (por ejemplo el hecho de desarrollar una enfermedad definitoria de SIDA en el mes siguiente al diagnóstico de infección por VIH [7, 8], criterios inmunológicos basados en diferentes niveles de células CD4+ en el momento del diagnóstico (<200 células / μ L [9, 10], <100 células / μ L [11], o <50 células/ μ L [12]), o criterios mixtos clínicos e inmunológicos [13-15]. La falta de una definición consensuada de diagnóstico tardío de la infección por VIH dificulta la comparación entre los diferentes estudios y consecuentemente la valoración de la magnitud del problema y el desarrollo de las estrategias de salud pública para reducir la tasa de retraso diagnóstico [16-18] . Con el fin de unificar las definiciones de infección avanzada por el VIH, en 2011 la iniciativa ‘HIV in Europe’ publicó un documento de consenso [6] que define la infección avanzada por el VIH. En este documento de consenso se define como ‘presentación tardía’ de la infección por VIH como pacientes que son diagnosticados de infección por VIH con un recuento de linfocitos T CD4+ por debajo de 350 céls/ μ L o con una enfermedad definitoria de SIDA según la clasificación de los CDCs de 2003 y como ‘presentación con enfermedad avanzada por el VIH’ los pacientes que se presentan a los cuidados médicos con una cifra de linfocitos T CD4+ inferior a 200 céls/ μ L o con una enfermedad definitoria de SIDA. Los pacientes con menos de 200 linfocitos T CD4+/ μ L y los que debutan con una enfermedad definitoria de SIDA cumplen con ambas definiciones. La determinación de los linfocitos T CD4+ se tendría que confirmar con una segunda prueba por la variabilidad de las técnicas de laboratorio y la posibilidad que algunas condiciones clínicas como la primoinfección por VIH o tratamientos médicos intercurrentes puedan alterar de forma transitoria esta

I. Introducción

cifra. Los Autores asimismo no consideran oportuno modificar la definición de presentación tardía aunque hayan cambiado en algunas guías los umbrales por debajo de los cuales se aconseja empezar el TARGA, ya que hay una sólida evidencia científica que la probabilidad de desarrollar eventos definitorios de SIDA con una cifra de linfocitos T CD4+ por encima de 350/ μ L es significativamente inferior [19].

En esta tesis doctoral utilizaremos las siguientes definiciones:

1. **‘Diagnóstico tardío de la infección por el VIH’** si el paciente se presenta a los cuidados médicos con una cifra de linfocitos T CD4+ inferior a 350 células/ μ L;
2. **‘Infección avanzada por el VIH’** si los pacientes presentan una cifra de linfocitos T CD4+ inferior a 200 células/ μ L o una enfermedad definitoria de SIDA.
3. **‘Infección muy avanzada por el VIH’** si la cifra de linfocitos T CD4+ es inferior a 100 células/ μ L, que es el punto de corte que se ha utilizado para la inclusión en los ensayos clínicos ‘Avanz’.

I. Introducción

I.II Epidemiología del retraso diagnóstico y de la infección avanzada por el VIH en los países desarrollados

La definición utilizada tiene obviamente un impacto en la estimación de la prevalencia de la presentación tardía de la infección por el VIH. En los países desarrollados se han reportado tasas de prevalencia del 10-15% si se considera el límite de CD4+ por debajo de 50 céls/ μ L [12, 20-22], del 15-37% si se considera el límite de 200 células/ μ L [23-25], y del 54-63% si se considera el límite de la definición europea de 350 células/ μ L [25-27]. Si consideramos los eventos clínicos sin tener en cuenta la cifra de linfocitos T CD4+, la prevalencia de la infección avanzada por el VIH se sitúa entre el 18 y el 40% [7, 13, 25]. Una vez que se utilice una definición homogénea a veces es difícil comparar la prevalencia entre los diferentes estudios por diferencias intrínsecas entre las poblaciones estudiadas, el tipo de estudio (unicéntrico, multicéntrico, nacional o internacional) y el sistema de salud (acceso universal *frente a* seguro médico). A nivel español la red de investigación de SIDA (RIS) que incluye 19 centros hospitalarios españoles, de 3574 pacientes analizados casi un tercio (32.4%) de los pacientes incluidos en la cohorte entre 2002 y 2008 presentaba diagnóstico tardío definido como CD4 < 200/ μ L y/o presencia de una enfermedad definitoria de SIDA [28]; el 28.2% de los pacientes tenía un nivel de CD4 inferior a 200 células/ μ L (de los cuales el 74% también presentaban una enfermedad definitoria de SIDA) y un 4.2% un diagnóstico de SIDA con un recuento de CD4 superior a 200 células/ μ L. En la ciudad de Barcelona un reciente estudio que adopta la definición europea de diagnóstico tardío [25], analizó los nuevos diagnósticos de infección por VIH realizados en la ciudad entre 2001 y 2009 y el 55.6% cumplía el criterio de diagnóstico tardío (< 350 CD4/ μ L) y el 38.5% tenía enfermedad avanzada por el VIH (15.2% con un recuento de CD4 inferior a 200 células/ μ L y el 23.3% una enfermedad definitoria de SIDA independientemente del recuento de CD4+). En este estudio el porcentaje de diagnóstico tardío ha bajado desde el 62.7% del periodo 2001-2003, manteniéndose a partir de entonces alrededor del 50% hasta 2009.

Por lo que concierne los factores de riesgo para una presentación tardía de la infección por el VIH, el análisis multivariado de los diferentes estudios mostraron que el diagnóstico tardío de la infección por el VIH es más común en los hombres heterosexuales [8, 10, 12, 14] y las mujeres [10]; la edad mayor de 50 años y los pacientes afroamericanos también son reconocidas categorías de riesgo de presentación

I. Introducción

tardía [8-10, 12]. En países donde el acceso a la sanidad no es universal, también el tipo de seguro puede afectar el diagnóstico tardío: en un estudio realizado en el sureste de Estados Unidos pacientes con seguro privado o sin seguro presentaban un mayor riesgo de ser diagnosticados de VIH de forma tardía en comparación con las personas que tienen un seguro público [29]. En algunos estudios también el origen extranjero se relacionó con una mayor probabilidad de diagnóstico tardío [7, 14]. Los grupos mencionados anteriormente pueden estar en mayor riesgo de presentar infección avanzada por el VIH en el momento del diagnóstico debido a la actual estrategia de realizar pruebas rutinarias de VIH a las personas pertenecientes a grupos de riesgo "clásicos", como los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) o los usuarios de drogas inyectables (UDI). Las dificultades en el acceso a servicios de atención de salud pueden desempeñar un papel importante en algunos grupos, como los extranjeros o minorías étnicas. Por lo tanto nuevas estrategias de realización de las pruebas del VIH, como la prueba del VIH durante cualquier consulta médica como últimamente han aconsejado las autoridades sanitarias estadounidenses [30] o estrategias basadas en pedir la prueba del VIH en el contexto de enfermedades indicadoras como el herpes zoster, la dermatitis seborreica o el síndrome mononucleósico [31] deberían adoptarse por parte de las autoridades de Salud Pública en los países desarrollados para reducir la incidencia de la demora en el diagnóstico la infección por VIH.

Obviamente, los pacientes con un diagnóstico tardío de la infección por el VIH tienen más probabilidad de presentar una infección oportunista [32]. En la cohorte del Hospital *Royal Free* de Londres [12], la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* se diagnostica con más frecuencia en personas con recuentos de células CD4 + inferiores a 50 células/ μ L que en los individuos con mayores niveles de CD4, mientras que el sarcoma de Kaposi y la tuberculosis fueron menos comúnmente diagnosticados. En los pacientes españoles, las infecciones oportunistas más comunes diagnosticadas en los pacientes con infección avanzada por el VIH son la tuberculosis (26-32%), PCP (22-24%) la candidiasis esofágica (16%) y el sarcoma de Kaposi (10%) [7, 25].

Manifestaciones clínicas

En la era pre-TARGA, la principal causa de muerte en los pacientes con SIDA habían sido las infecciones oportunistas (IOs) que surgen como consecuencia de la inmunodeficiencia provocada principalmente por depleción de los linfocitos T CD4+ como consecuencia de la infección por el VIH. [1]. Desde la introducción del TARGA, se ha observado una marcada disminución en la incidencia de SIDA las infecciones oportunistas relacionadas (Figura 1) con el consiguiente aumento en la supervivencia [33]. Sin embargo, existe una gran variabilidad en el acceso al diagnóstico precoz y la terapia antirretroviral y las infecciones oportunistas asociadas al SIDA siguen diagnosticándose. En el mundo occidental, esto es en gran parte consecuencia de la demora en el diagnóstico, con los pacientes que presentan una infección oportunista como la primera manifestación de la infección por el VIH; en los países en vías de desarrollo el principal problema es el acceso universal al tratamiento antirretroviral. El recuento de linfocitos T CD4+ circulantes está estrechamente correlacionado con el riesgo de desarrollar varias infecciones oportunistas. Una vez que el recuento de linfocitos CD4+ cae por debajo de 200 células/ μL , el riesgo cumulativo de desarrollar una infección oportunista definitoria de SIDA es de 33% en el primer año y el 58% en los primeros dos. Por lo tanto, el recuento de linfocitos CD4+ es el parámetro fundamental para el seguimiento de pacientes con infección por el VIH debido a su valor predictivo sea para el desarrollo de enfermedades definitorias de SIDA sea para la mortalidad.

La figura 2 ejemplifica el riesgo de desarrollo de las diferentes infecciones oportunistas según el nivel de linfocitos T CD4+ [34].

I. Introducción

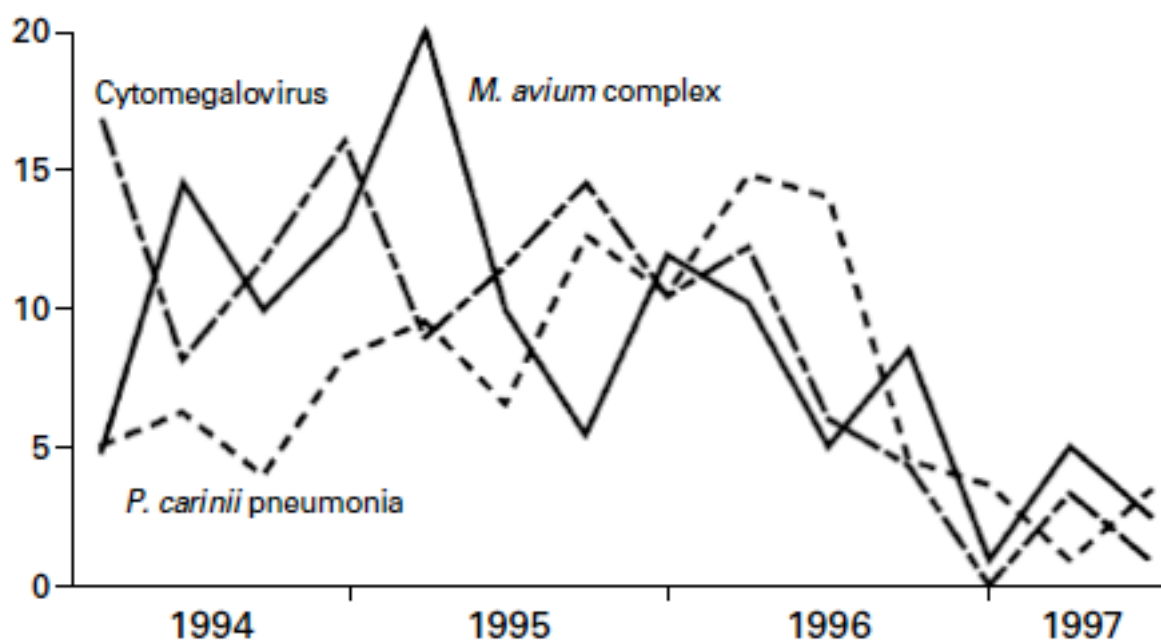


Figura 1. Proporción de infección por CMV, PCP y MAC en pacientes con recuento de linfocitos T CD4 menor de 100 cells/ μ L. Tras la introducción de los IPs en año 1996 se ha registrado una disminución de la incidencia de la mayoría de las infecciones oportunistas [1].

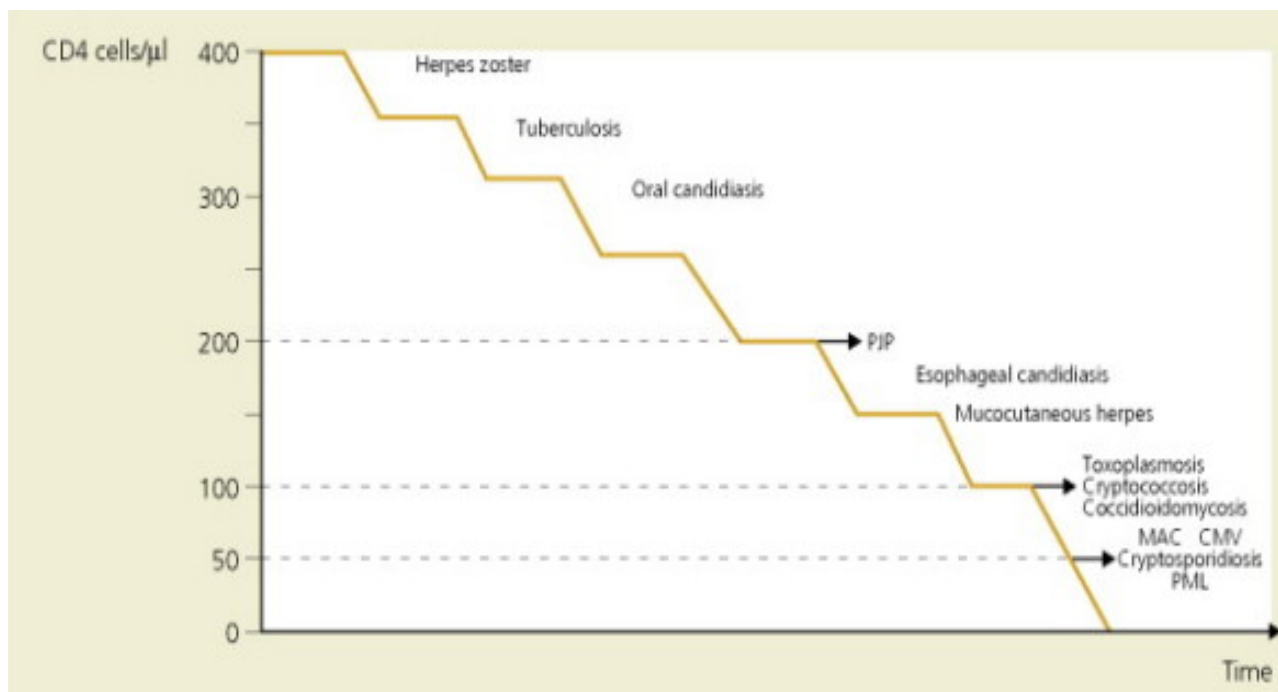


Figura 2. Cifras de CD4 por debajo de las cuales es más probable el desarrollo de específicas infecciones oportunistas. PJP, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. PML, leucoencefalopatía multifocal progresiva[34].

I. Introducción

Existen tres modelos de desarrollo de las IOs:

1. Por un lado, pueden ser debidas a la reactivación de infecciones adquiridas en las etapas tempranas de la vida y que se pueden manifestar como consecuencia de la compromisión de la inmunidad celular relacionada a la infección por el VIH.
2. La infección exógena recientemente adquirida de microorganismos que se convierten en patógenos en el contexto de un déficit de la inmunidad celular.
3. El sobrecrecimiento de microorganismos saprófitos (como por ejemplo la candidiasis orofaríngea).

La probabilidad de desarrollar una enfermedad dada depende del riesgo de exposición a los agentes patógenos potenciales, la virulencia de los patógenos y el nivel de inmunosupresión del paciente. Hay una amplia variabilidad geográfica en la epidemiología de infecciones oportunistas. En los EE.UU. y en Europa occidental, la neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci*, la candidiasis orofaríngea o esofágica y la enfermedad por citomegalovirus son enfermedades oportunistas comunes. La incidencia de la toxoplasmosis y la tuberculosis es mayor en el este y sur de Europa y en los países en vías de desarrollo, estando directamente relacionada con la prevalencia de la infección latente en la población general.

Características clínicas de las principales enfermedades definitorias de SIDA en la infección avanzada por el VIH

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPC)

Pneumocystis jirovecii (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*, y todavía se utiliza el acrónimo NPC para la neumonía por *Pneumocystis*) es un hongo patógeno asociado con infecciones oportunistas, especialmente neumonía en pacientes con alteración de la inmunidad celular. Históricamente, la aparición de la NPC en varones homosexuales estadounidenses que no tenían una inmunodeficiencia anteriormente conocida fue la primera señal de la epidemia del SIDA [35]. A pesar de la implementación de la profilaxis y de los avances en el tratamiento antirretroviral hayan reducido notablemente su incidencia, la NCP sigue siendo prevalente. Su epidemiología

I. Introducción

es incierta, aunque por lo general se piensa que es debida a la reactivación de una infección latente adquirida durante la infancia o la adolescencia, aunque estudios genéticos de aislamientos de *P. jirovecii* sugieren que la exposición ambiental reciente puede ser un factor en la adquisición de la infección [34]. Normalmente se produce cuando el recuento de los linfocitos T CD4 + es inferior a 200 células/ μ L. La tasa de recidiva tras un primer episodio de PCP es alta (alrededor del 60% de incidencia dentro de 1 año), cuando no se instauran ni la profilaxis específica ni el TARGA [36].

La infección por *Pneumocystis jirovecii* se limita al pulmón en más de 95% de los casos. La infección diseminada (médula ósea, bazo, hígado, retina y piel) puede ocurrir espontáneamente o se asocia con el uso de pentamidina inhalada [37]. La presentación clínica más común de la PCP es una disnea progresiva con tos seca, fiebre (generalmente moderada) y pérdida de peso. La duración media de la disnea es de 3-4 semanas. En el examen físico, la fiebre y la taquipnea son comunes, mientras que la auscultación pulmonar puede ser normal o mostrar sólo los crepitantes basales.

La radiografía de tórax es un fundamental en el proceso de diagnóstico de las enfermedades pulmonares en el SIDA, siendo normal en menos de 5% de los casos. El patrón más común es un infiltrado intersticial bilateral y alveolar-intersticial que progresa desde la zona perihilar a las regiones periféricas. A veces se pueden manifestar patrones atípicos, como infiltrados localizados, lesiones cavitadas, nódulos solitarios pulmonares, neumotórax espontáneos y derrame pleural. Las linfadenopatías hiliares o mediastínicas son muy poco frecuentes. En los casos más graves puede producir una insuficiencia respiratoria progresiva que necesita ventilación no invasiva o incluso intubación oro-traqueal, con peor pronóstico en estos casos.

Infecciones por citomegalovirus

La evidencia serológica de infección por citomegalovirus (CMV), puede ser detectado en aproximadamente el 60% de la población adulta en los países occidentales. La prevalencia de la infección está fuertemente influenciada por el nivel socioeconómico y las prácticas sexuales; hasta el 95% de los hombres que tienen sexo con hombres son seropositivos para CMV. En los pacientes con SIDA, la enfermedad por CMV suele ser resultado de la reactivación de la infección latente. La pérdida progresiva de la

I. Introducción

inmunidad celular en pacientes anula la supresión inmunológica de la replicación del CMV. La excreción asintomática de CMV en orina se puede detectar en aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad avanzada por VIH, y más de la mitad de los pacientes con viremia por CMV llegan a desarrollar la enfermedad clínica por CMV al cabo de 8-12 meses. La afectación de órganos diana por CMV generalmente se observa cuando el recuento de los linfocitos T CD4 + cae por debajo de 50 células/ μ L [38]. Las localizaciones más frecuentes de la enfermedad por CMV en pacientes con SIDA son: la retinitis; la afectación del tracto intestinal (úlceras esofágicas, esofagitis, gastritis difusa, úlceras gástricas, úlceras duodenales, enteritis y colitis); pancreatitis; afectación del sistema nervioso (poliradiculopatía, mielitis y ventriculoencefalitis); neumonía, generalmente intersticial.

Infecciones por virus del herpes simple (HSV)

La reactivación del virus del herpes simple (HSV) se presenta con frecuencia en pacientes que tienen enfermedad avanzada por VIH, en particular en aquellos pacientes con bajos recuentos de linfocitos CD4 + (<100 células/ μ L). El sello distintivo de las lesiones herpéticas es la formación vesicular dolorosa en localización mucocutánea, progresando rápidamente a la ulceración con una base eritematosa, seguido de curación eventual y reepitelización.

Cuando los pacientes se vuelven más inmunodeprimidos, las infecciones se caracterizan por la excreción viral prolongada, los episodios más frecuentes y la enfermedad clínica severa y persistente. Lesiones ulcerosas genitales y perirrectales recurrentes son las manifestaciones más comunes de la infección por HSV en pacientes con infección por VIH y por lo general debido a la reactivación del HSV-2. Las lesiones pueden ser atípica y severa en pacientes que tienen enfermedad avanzada. Formación prolongada lesión nueva, con la destrucción del tejido continuo, la diseminación viral persistente y dolor local intenso, es común.

Infecciones por virus varicela-zoster (VZV)

En EE.UU. y Europa, la mayoría de los adultos infectados por el VIH han sido previamente infectados por el virus varicela-zoster (VZV). Debido al deterioro de la

I. Introducción

inmunidad celular, los pacientes con VIH que tienen infección primaria por VZV están en riesgo de la formación de nuevas lesiones y tienen un mayor riesgo de muerte por diseminación visceral.

El herpes zóster puede ser la primera manifestación de la enfermedad por VIH y puede ocurrir en cualquier etapa de la infección. Por lo general, aparece como una erupción localizada o segmentaria maculopapular eritematosa dolorosa a lo largo de un solo dermatómero. En pacientes infectados por VIH, las lesiones de herpes zóster pueden ser bullosas, hemorrágicas o necróticas. Los pacientes infectados por el VIH tienen un riesgo de episodios recurrentes. La difusión visceral a los pulmones, el hígado y el sistema nervioso central pueden causar una enfermedad potencialmente mortal.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección oportunista del sistema nervioso central desmielinizante causada por el virus JC, un papovavirus a ADN ubicuo para el cual más del 70% de los adultos son seropositivos. La LMP se produce en pacientes que tienen déficit de inmunidad célula-mediada y se estima que afecta hasta un 4% de los pacientes con SIDA. La mortalidad es alta, y la supervivencia media en pacientes con SIDA es de 2-4 meses. Los síntomas y los hallazgos radiológicos de la LMP se deben a la lisis de los oligodendrocitos inducida por el virus, lo que resulta en focos microscópicos de ruptura de mielina que se unen para producir grandes lesiones de la sustancia blanca subcortical. El diagnóstico definitivo requiere una biopsia de tejido cerebral pero la identificación del virus JC en el LCR por PCR tiene una alta especificidad para la enfermedad activa. No existe un tratamiento específico antiviral para la LMP y el TARGA es el tratamiento de elección [39].

Candidiasis

La infección por *Candida sp.* en el SIDA es casi exclusivamente limitada a mucosas, ya que la invasión sistémica es un evento poco frecuente y tardío. La candidiasis orofaríngea se presenta en aproximadamente tres cuartas partes de todas las personas que tienen infección por VIH. En aproximadamente un tercio tiende a ser recurrente y se hace progresivamente más grave con el aumento de la inmunodeficiencia. La implicación

I. Introducción

del esófago ocurre en el 20-40% de todos los pacientes de SIDA, sobre todo en pacientes que tienen enfermedad avanzada. La candidiasis vulvovaginal se produce en aproximadamente el 30-40% de las mujeres infectadas por el VIH; parece que la infección por VIH *per se* no es un factor de riesgo importante de infección vaginal por *Candida* sp., aunque puede afectar la gravedad y la persistencia de la enfermedad.

La enfermedad candidiásica, especialmente en los episodios iniciales, está asociada esencialmente con la infección por *Candida albicans*. Otras especies, en especial *C. glabrata*, *C. dubliniensis* y *C. parapsilosis*, tienden a causar la infección en pacientes con enfermedad muy avanzada y que hayan tenido una amplia exposición previa a agentes antifúngicos.

La presentación clásica de la candidiasis orofaríngea es un exudado en placas de color blanco cremoso sobre una base eritematosa. Otras manifestaciones incluyen una forma atrófica que se presenta como eritema sin placas (a menudo asociada con la glositis atrófica irregular), y la queilitis angular, que aparece como grietas, fisuras, ulceración o eritema en la comisura labial.

Los pacientes con candidiasis esofágica desarrollan úlceras y erosiones del esófago y experimentan odinofagia y/o disfagia. La combinación de los síntomas de la candidiasis oral y esofágica es específica y sensible para predecir la afectación esofágica. Los pacientes pueden ser tratados empíricamente con la terapia antifúngica. La endoscopia se reserva para aquellos pacientes que no responden al tratamiento antifúngico para evaluar para diagnósticos tales como esofagitis herpética o por citomegalovirus, úlcera idiopáticas o candidiasis resistente a azoles.

Tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis, en el contexto de la infección por VIH, puede causar la enfermedad tuberculosa en todo su espectro y el impacto del VIH en las manifestaciones clínicas de la tuberculosis (TB) está directamente relacionado con el grado de inmunodeficiencia [40]. El recuento mediano de células CD4 en el momento del diagnóstico parece variar mucho entre series publicadas y puede depender de la población específica de pacientes y del contexto epidemiológico. La tuberculosis es la IO definitoria de SIDA más frecuente a nivel global y a menudo es la primera manifestación

I. Introducción

clínica de la infección por VIH, destacando la gran importancia de realizar la serología del VIH a todos los pacientes con tuberculosis.

Las características de la tuberculosis en las personas con buen estado inmunológico son indistinguibles de los de las personas VIH-negativas con tuberculosis. Estados marcados de inmunodeficiencia se asocian por lo contrario con un aumento de la frecuencia de las respuestas anérgicas a las pruebas intradérmicas (PPD), a presentaciones atípicas de tuberculosis pulmonar, a baciloscopia negativa y a un aumento de la frecuencia de la enfermedad extrapulmonar (entre ellas la TB meníngea), miliar y diseminada.

Con independencia de la localización de la TB, la mayoría de los pacientes presentan manifestaciones sistémicas en forma de síndrome tóxico, con fiebre, sudores nocturnos o pérdida de peso.

La enfermedad pulmonar es la manifestación más frecuente de la tuberculosis en los pacientes infectados por el VIH. Los hallazgos radiológicos de la tuberculosis pulmonar en el contexto de la coinfección por VIH, especialmente en su estadio más avanzado, revelan una menor frecuencia de afectación de lóbulos superiores, cavitación, opacificación parenquimatosa y fibrosis, pero una mayor frecuencia de adenopatías mediastínicas, derrame pleural y enfermedad miliar [41]. El déficit de la inmunidad célula-mediada en pacientes infectados por el VIH facilita la diseminación hematogena y linfática de micobacterias y aumenta el riesgo de tuberculosis extrapulmonar/diseminada. Esto está estrechamente relacionado con el grado de inmunodeficiencia, con un riesgo particularmente incrementando si el recuento de células CD4 cae por debajo de 200 células/ μ L. Muestras de autopsias de pacientes que murieron de tuberculosis y SIDA muestran una alta frecuencia de enfermedad extrapulmonar y diseminada con afectación multiorgánica. Por otra parte, la tuberculosis diseminada oculta es un hallazgo frecuente en los estudios post-mortem de personas de África subsahariana, que murieron por SIDA [42].

La linfadenitis es la forma más común de tuberculosis extrapulmonar, y los ganglios cervicales son los más frecuentemente involucrados, pero la enfermedad también ocurre a menudo en los ganglios inguinales, mesentéricos y mediastínicos. Un patrón radiológico miliar se ha descrito hasta en un 38% de los pacientes de SIDA con tuberculosis extrapulmonar y generalmente se presenta con marcados síntomas constitucionales. La infección por VIH aumenta varias veces el riesgo de meningitis TB, pero no altera sustancialmente las manifestaciones clínicas y de laboratorio.

I. Introducción

El derrame pleural es más comunes que la TB miliar o diseminada en pacientes con mayores recuentos de células CD4. La TB pericárdica está fuertemente asociado con la coinfección con VIH y está asociado con un derrame pleural en hasta aproximadamente un tercio de los casos.

La TB puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal ya sea debido a la ingestión de esputo infectado o diseminación hematógena. Las adenopatía mediastínicas son frecuentemente detectadas por imágenes radiológicas torácicas; por lo contrario, las linfadenitis mesentéricas pueden permanecer sin diagnosticar hasta el inicio de la terapia antirretroviral activa como expresión clínica del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune-SIRI (véase capítulo correspondiente). El desarrollo de abscesos en el hígado, el bazo y otros órganos intra-abdominales también es un hallazgo frecuente.

Infecciones por micobacterias atípicas

Las micobacterias del *Mycobacterium avium complex* (MAC) son ubicuitarias en el medioambiente y se han aislado a partir de una variedad de fuentes de todo el mundo, incluyendo el suelo, el agua natural, los sistemas municipales de agua, los alimentos, el polvo doméstico y los animales domésticos y salvajes. Estas cepas son la fuente de la mayoría de las infecciones en humanos, pero no hay evidencia de transmisión de MAC de persona a persona. En pacientes infectados por el VIH sin tratamiento en el mundo occidental, la incidencia de la enfermedad por MAC aumenta con la caída del recuento de linfocitos T CD4 +, con una probabilidad acumulada de enfermedad diseminada por MAC del 10-20% en aquellos pacientes con recuentos de linfocitos CD4 + de entre 50- y 100 células/ μ L y del 20-30% en sujetos que presentan un nivel de linfocitos T CD4+ inferior a 50 células/ μ L %.

La infección por MAC se adquiere a través de la inhalación o ingestión del organismo, con la mayoría de las infecciones en los pacientes infectados por VIH que se cree que se produzcan a través de la colonización e invasión de la mucosa intestinal. La enfermedad diseminada por MAC se caracteriza por fiebre, sudoraciones nocturnas y pérdida de peso. El tracto gastrointestinal está frecuentemente implicado y las manifestaciones clínicas incluyen náuseas, vómitos, diarrea acuosa y dolor abdominal. Al examen físico la hepato-esplenomegalia y las adenopatías son muy comunes, así como las elevaciones de

I. Introducción

la fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y la anemia son los hallazgos de laboratorio más frecuentes. Otras micobacterias no tuberculosas, incluyendo *Mycobacterium genavense*, *M. intracellulare*, *M. haemophilum*, *M. simiae*, *M. xenopi*, *M. scrofulaceum*, *M. marinum* y *M. fortuitum*, también se han descrito como una causa de infección diseminada en pacientes infectados por el VIH.

Aunque comúnmente el MAC puede ser aislado en el esputo, la enfermedad pulmonar asociada con MAC es poco frecuente. Los pacientes deben tener un cultivo repetidamente positivo en esputo, un infiltrado en la radiografía de tórax, la ausencia de agentes patógenos pulmonares y preferentemente muestras de biopsia en las cuales se hallen bacilos ácido-alcohol resistentes en el tejido pulmonar. Sin embargo, el aislamiento de MAC en el tracto respiratorio o gastrointestinal en aquellos pacientes que tengan un recuento de linfocitos CD4 + de menos de 50 células/ μ L representa un alto riesgo para el desarrollo de la bacteriemia por MAC. En este caso se puede considerar instaurar profilaxis o tratamiento.

El diagnóstico de la enfermedad diseminada por MAC requiere el aislamiento del organismo a partir de una muestra estéril, tal como la sangre. El diagnóstico también se puede realizar mediante la identificación de MAC de otros sitios estériles, tales como médula ósea, hígado o por biopsia ganglionar.

La más frecuente micobacteria no tuberculosa aislada del esputo en pacientes infectados por el VIH es *Mycobacterium kansasii*. Los pacientes que tienen infección por *M. kansasii* suelen tener bajos recuentos de linfocitos T CD4 + (<50 células/ μ L) y las manifestaciones clínicas y radiológicas no son diferentes de la tuberculosis. El aislamiento de *M. kansasii* en esputo siempre se considera diagnóstico de infección pulmonar, ya que la colonización es poco común.

Criptococosis

Prácticamente todas las infecciones asociadas con el VIH son causadas por *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*. Alrededor del 5% de los pacientes con infección avanzada por el VIH en el mundo occidental desarrollan criptococosis diseminada; la enfermedad es más frecuente en África subsahariana y Sureste asiático. La mayoría de los casos de infección se producen en pacientes con muy bajos recuentos de linfocitos CD4+ (<50 células/ μ L).

I. Introducción

La criptococosis se presenta más comúnmente como meningitis o meningoencefalitis subaguda con fiebre, malestar general y cefalea importante. Los síntomas suelen estar presentes durante 2-4 semanas antes del diagnóstico. Los síntomas y signos meníngeos clásicos (tales como rigidez en el cuello o fotofobia) se producen en aproximadamente un tercio de los pacientes. Algunos pacientes pueden presentar síntomas de encefalopatía, como letargia, cambios de personalidad y pérdida de memoria. El análisis del LCR suele mostrar proteínas ligeramente elevadas, glucosa normal o ligeramente baja, algunos linfocitos y numerosos organismos levaduriformes.

La presión de apertura de LCR se eleva en 25% de los pacientes, y esto tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas [43].

Cerca de la mitad de los pacientes tienen evidencia de afectación pulmonar con tos o disnea y radiografías de tórax anormal. La afectación de la piel es común y se han descrito varios tipos de lesiones; la forma más común se asemeja al molusco contagioso. El antígeno criptocócico es casi siempre detectable en el LCR en título elevado. Un título sérico de antígeno criptocócico de más de 1:8 es evidencia presuntiva de infección criptocócica. Por tanto, el antígeno del criptococo en suero puede ser utilizado como una prueba de detección de la presencia de la infección criptocócica en pacientes febriles que tienen infección avanzada por el VIH. El hallazgo de un antígeno positivo en este contexto es suficiente para justificar la terapia antifúngica.

El deterioro clínico puede ser debido a edema cerebral, que puede ser diagnosticado por una presión de apertura del LCR elevada. Presiones de apertura elevadas (> 200 mm H₂O) se han relacionado con un mayor riesgo de mortalidad temprana y / o ceguera [44]. Se debe medir La presión de apertura de todos los pacientes que tengan meningitis criptocócica cuando se realiza una punción lumbar, y se debe considerar la posibilidad de reducir dicha presión mediante punciones lumbares repetidas, un drenaje lumbar o una derivación si la presión de apertura es muy elevada (> 200 mm H₂O).

Histoplasmosis, Coccidioidomycosis y Peniciliosis

La histoplasmosis es causada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*, que es endémico en los valles de algunos ríos de América del Norte (Mississippi y Ohio) , así como en algunas partes de América Central y del Sur, Asia, África y el Caribe. *Coccidioides immitis* es un hongo dimórfico que se encuentra en el suelo en el desierto

I. Introducción

alrededor de los EE.UU. al sur - oeste y norte de México , así como en algunas áreas de América Central y del Sur. La Peniciliosis (no incluida entre las enfermedades definitorias de SIDA) es causada por el hongo dimórfico *Penicillium marneffe*, que es endémico en el sudeste asiático (especialmente en el norte de Tailandia y el sur de China). Estos hongos causan infección diseminada en pacientes con SIDA en las zonas endémicas , así como infecciones esporádicas entre los migrantes VIH - positivos y los visitantes de las zonas endémicas.

La presentación más común es la fiebre y pérdida de peso . La neumonía es habitual en la coccidioidomicosis y síntomas respiratorios (tos , disnea) ocurren en aproximadamente el 50 % de los casos de histoplasmosis y peniciliosis. También se producen linfadenopatías locales o generalizadas , hepatoesplenomegalia , lesiones de colon y la piel y úlceras bucales. La afectación cutánea es más frecuente en peniciliosis . La afectación del tracto gastrointestinal (por lo general como úlceras) es una característica de la histoplasmosis y puede presentarse con dolor abdominal o sangrado gastrointestinal. Entre el 5% y el 10% de los pacientes con histoplasmosis tienen un shock séptico, síndrome agudo que incluye hipotensión y signos de coagulopatía diseminada. La afectación meníngea, con síntomas de letargia, fiebre, cefalea, náuseas , vómitos y / o confusión, ocurre en aproximadamente el 10% de los pacientes con coccidioidomicosis. El análisis del líquido cefalorraquídeo normalmente revela una pleocitosis linfocitaria con un recuento de linfocitos superior 50 células/mm³.

El diagnóstico se realiza mediante el cultivo del organismo a partir de muestras clínicas o mediante la demostración del mismo en el examen histopatológico . En la histoplasmosis un frotis de sangre periférica puede mostrar organismos intracelulares en los leucocitos en muchos pacientes, y los hemocultivos, especialmente cuando se recogen mediante el sistema de lisis-centrifugación, son positivos en más del 90 % de los pacientes. La detección de antígeno en orina o suero es un excelente método para el diagnóstico de la histoplasmosis diseminada.

Toxoplasmosis

La toxoplasmosis, causada por *Toxoplasma gondii*, un protozoo intracelular obligado, es

I. Introducción

una IO común en pacientes con SIDA. Su prevalencia serológica varía de 10% a 40% en Europa, el área del Caribe y África, a 5-10% en EE.UU [45]. La toxoplasmosis se produce como resultado de la reactivación de la infección latente por *T. gondii* que ha persistido en el SNC o tejidos extraneurales después de una infección aguda anterior. La toxoplasmosis usualmente ocurre las fases avanzadas en la enfermedad del VIH, cuando el recuento de linfocitos CD4+ es inferior a 100/ μ L.

El SNC es el sitio más comúnmente afectado por la toxoplasmosis y la mayoría de los pacientes presentan encefalitis. La retinitis, neumonía y miocarditis son manifestaciones menos comunes. La encefalitis toxoplásmica (ET) comúnmente se manifiesta como abscesos intracerebrales únicos o múltiples, con signos neurológicos focales y síntomas constitucionales que progresan en unos pocos días o semanas. La fiebre y la cefalea están presentes en el 40-70% de los casos; la afectación neurológica incluye confusión y letargia en el 40% de los casos, déficits de coordinación en el 50-60% de los casos, y convulsiones en el 30-40% de los casos. La asociación de fiebre, cefalea, y signos o síntomas neurológicos debe sugerir el diagnóstico de ET, y debe practicarse rápidamente un TAC o RNM cerebral, siendo esta última más sensible. Los abscesos toxoplásmicos típicamente captan contraste en forma de anillo, las lesiones a menudo son rodeadas de edema cerebral y puede haber un efecto de masa, con desplazamiento de los ventrículos y la línea media. La RM también puede revelar hemorragias intracraneales, que son altamente sugestivas de necrosis toxoplásmica.

La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos específicos anti-toxoplasma, teniendo su ausencia un valor predictivo negativo muy elevado para el diagnóstico de ET. En la mayoría de los casos de encefalitis, el diagnóstico de toxoplasmosis es un diagnóstico de presunción, basado en criterios clínico-radiológicos y confirmada por la respuesta terapéutica. La instauración rápida de un tratamiento apropiado es especialmente importante, dado que la respuesta al mismo es el principal criterio para el diagnóstico de TE, y porque el inicio temprano de la terapia ofrece un mejor pronóstico. La mejoría clínica se produce dentro de 5-10 días; el diagnóstico de ET es confirmado por una disminución de las alteraciones neuroradiológicas a las dos semanas del comienzo del TAR y por la mejoría clínica.

I. Introducción

Criptosporidiosis

La criptosporidiosis es una infección por protozoos difusa en todo el mundo que es más frecuente en los países poco desarrollados. Puede afectar a huéspedes inmunocompetentes pero es particularmente severa en pacientes inmunodeprimidos. La criptosporidiosis humana es generalmente causada por *Cryptosporidium parvum*, que se transmite principalmente por vía fecal-oral a través de transmisión de persona a persona o indirectamente por contaminación de agua municipal; también se ha descrito la transmisión de animal a persona. La diarrea es el síntoma clínico principal, que varía en severidad desde diarrea acuosa leve a diarrea severa coleriforme; para ser diagnóstica de SIDA la diarrea tiene que durar más de 4 semanas [46]. Calambres abdominales, náuseas, vómitos y anorexia suelen acompañar la diarrea cuando es moderada o grave. La fiebre es poco común y puede ser debida a otras infecciones concurrentes. La gravedad de la enfermedad es más pronunciada en pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ menores de 50 células/ μ L. La criptosporidiosis rara vez puede implicar la vesícula biliar, el tracto biliar y los conductos pancreáticos (que conduce a la colecistitis y pancreatitis). El diagnóstico se basa en la identificación del parásito en las heces, en muestras de tejido o en otros fluidos, utilizando técnicas de centrifugación y tinciones específicas.

El tratamiento de la criptosporidiosis es esencialmente sintomático y la mejor opción para el tratamiento y la prevención es la restauración de la función inmune con el TARGA.

Infecciones Bacterianas

Las infecciones bacterianas, como grupo, sin embargo, son la complicación infecciosa más frecuente de la enfermedad del VIH. Los pacientes con infección por VIH tienen un mayor riesgo de infecciones causadas por patógenos bacterianos comunes (por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*) que las personas no infectadas. La introducción de la terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una disminución en la incidencia de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad. El aumento de la tasa de neumonía bacteriana en pacientes infectados por VIH sin SIDA, en comparación con personas VIH-negativas, sirve para enfatizar que las

I. Introducción

infecciones bacterianas piógenas pueden ocurrir cuando la inmunidad es relativamente intacta debido a la virulencia de estos organismos en comparación con otros patógenos oportunistas

Wasting Syndrome

Un síndrome tóxico conocido con la terminología inglesa de *Wasting syndrome* es una condición definitoria de SIDA que puede afectar hasta el 10% de los pacientes con SIDA; se define como una pérdida involuntaria de más del 10% del peso inicial, con fiebre continua o intermitente asociada a diarrea crónica y/o astenia de más de 30 días de duración. Corticoides, esteroides androgénicos, hormona del crecimiento y nutrición parenteral han sido utilizados para su tratamiento sintomático con resultados dispares según el estudio.

Complejo Demencia-SIDA o Encefalopatía por VIH

El complejo demencia-SIDA (CDS) o encefalopatía por VIH es una manifestación neurológica típica de las fases avanzadas de la infección, aunque esporádicamente se puede observar también en pacientes con linfocitos T CD4+ superiores a 350 células/ μ L. La característica principal de este síndrome es el desarrollo de una demencia *de novo*, caracterizada por un declino en las prestaciones cognitivas respecto a un nivel anterior. En general se caracteriza por dificultad de concentración, olvidos, dificultad de comprensión lectora, o dificultades para realizar tareas complejas. Aunque se pueda detectar RNA del VIH en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con CDS, normalmente se considera significativo cuando sus niveles son superiores en por lo menos dos logaritmos respecto a la viremia plasmática. Este síndrome es parcialmente reversible con la instauración del TARGA.

Neoplasias definitorias de SIDA

Las neoplasias definitorias de SIDA son clásicamente el sarcoma de Kaposi (SK), los linfomas B non-Hodking y el cáncer de cérvix. . Estas tres enfermedades se relacionan a la coinfección con virus oncogénicos: el HHV-8, el VEB y el VPH, respectivamente.

I. Introducción

El *sarcoma de Kaposi* es una neoplasia multicéntrica que se manifiesta como nódulos vasculares en piel mucosa o vísceras. Está asociado a la infección por el virus oncogénico HHV-8, también transmitido por vía sexual y cuya prevalencia es especialmente alta en varones que tienen sexo con otros hombres. Puede aparecer en cualquier estadio de la infección por VIH, incluso en pacientes con un recuento normal de linfocitos T CD4+. Las lesiones aparecen más frecuentemente en áreas expuestas al sol o en áreas más propensas a traumatismos. Además de la piel, el SK puede afectar potencialmente cualquier órgano, siendo los ganglios linfáticos, el tracto gastrointestinal y el pulmón los más frecuentemente afectados. La diagnosis se basa en la sospecha clínica y se confirma por anatomía patológica de las biopsias de las lesiones. En las formas leves sin afectación mucosa generalmente las lesiones se resuelven tras el comienzo del TARGA. Para formas más graves serán necesarios tratamientos tópicos o sistémicos.

Por lo menos el 6% de los pacientes con SIDA pueden desarrollar un linfoma non-Hodgkin durante el curso de su enfermedad, siendo la incidencia unas 120 veces mayor comparado con la población general. El linfoma es más frecuente en paciente con bajos recuentos de linfocitos T CD4+; a medida que la inmunosupresión aumenta, aumenta también el riesgo de desarrollar un linfoma. Los linfomas más frecuentemente observados en el contexto de la infección por VIH son el linfoma inmunoblástico, el linfoma de Burkitt y el linfoma primario del SNC. Aproximadamente el 90% de los linfomas presentan fenotipo B y una mitad contienen DNA del virus de Epstein-Barr (EBV). Estos linfomas presentan naturaleza mono- u oligo- clonal y su patogénesis está probablemente relacionada con la inmunoactivación policlonal de las células B observada en pacientes con SIDA.

El cáncer invasivo de cérvix fue añadido a la lista de enfermedades definitorias de SIDA en 1993. Las mujeres con niveles más bajos de células T CD4 + son más propensas a la infección por el VPH y a desarrollar cáncer cervicouterino invasivo.

La magnitud de la prevalencia del VPH es proporcional a la gravedad de la inmunosupresión, aunque el VPH-16 es más débilmente asociado con el estado inmune respecto a otros tipos de VPH de alto riesgo. Un meta-análisis de los tipos de VPH en las mujeres infectadas por el VIH encontró una prevalencia general de 56,6% en las mujeres

I. Introducción

africanas en comparación con 31,4% en las mujeres en el norte de America [47]. Además, estudios de diferentes poblaciones sugieren que las mujeres infectadas por el VIH también pueden ser infectadas con una gama más amplia de genotipos de VPH que las mujeres no infectadas por el VIH.

La Tabla 1 resume las enfermedades definitorias de SIDA según la clasificación de los CDCs de Atlanta.

I. Introducción

Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
Candidiasis esofágica
Cáncer invasivo de cérvix
Coccidioidomicosis generalizada
Criptococosis extrapulmonar
Criptosporidiasis con diarrea de más de 1 mes
Infección por citomegalovirus de un órgano diferente al hígado, bazo o ganglios linfáticos
Retinitis por citomegalovirus
Encefalopatía por VIH
Infección por el virus del herpes simple que cause úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis.
Histoplasmosis diseminada
Isosporidiasis crónica (> 1 mes)
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Burkitt o equivalente
Linfoma inmunoblástico o equivalente
Linfoma cerebral primario
Infección por <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> o <i>M. kansasii</i> diseminada o extrapulmonar
Tuberculosis pulmonar
Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
Neumonía por <i>P. jiroveci</i>
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Sepsis recurrente por especies de <i>Salmonella</i> que no sean <i>S. typhi</i>
Toxoplasmosis cerebral
Wasting syndrome (síndrome de desgaste)
Carcinoma de cérvix invasivo
Neumonía bacteriana recurrente

Tabla 1. Enfermedades definitorias de SIDA según la clasificación de los CDCs de 1993 [48]. Se han mantenido sin cambios en 2008 [5].

I.III Aspectos inmunopatológicos de la infección avanzada por el VIH

Inmunopatogenia de la Infección por VIH

La característica fundamental de la infección por VIH y la que lleva a las manifestaciones clínicas es la grave inmunodeficiencia resultante básicamente de la interacción de tres fenómenos relacionados entre ellos: 1. La infección y depleción masiva y selectiva de los linfocitos T CD4+; 2. La activación paradójica del sistema inmune y 3. La senescencia/agotamiento del sistema inmune como resultado de los primeros dos fenómenos.

1. Déficit de linfocitos T CD4+

Una de las características de la infección por el VIH es el progresivo déficit cuantitativo y cualitativo de un subgrupo de linfocitos T, en especial las células T efectoras o T helper. En menor medida el VIH puede también infectar células de la inmunidad innata como los macrófagos y las células dendríticas. Este subgrupo de linfocitos se caracteriza fenotípicamente por la presencia en su superficie del receptor CD4, el principal receptor celular que permite la entrada del VIH. Para la entrada del virus en las células diana sin embargo es necesaria la presencia de un correceptor que permita la fusión de la envuelta del VIH con la membrana celular. Para la fusión y la entrada el VIH usa dos principales correceptores, que fisiológicamente son receptores de citocinas quemoatrativas y que pertenecen a la familia de receptores con 7 dominios transmembrana; el CCR5 y el CXR4 son los dos principales co-receptores utilizados por el VIH. La mayoría de los linfocitos T CD4+ reside en los tejidos linfoides, en especial ganglios linfáticos y sobre todo el tejido linfático asociado a las mucosas, como por ejemplo el tejido linfático asociado a la mucosa intestinal (GALT). Los linfocitos T CD4+ que residen en las mucosas son en su mayoría células memoria activadas que expresan el correceptor CCR5 [49], siendo una diana preferencial para el VIH. Una vez entrado en las células diana el VIH provoca una depleción celular directa por infección y destrucción de las células infectadas mediante activación de señales celulares que promueven la muerte celular programada o apoptosis. Estudios realizados en primates y humanos han demostrado una depleción masiva de linfocitos T CD4+ asociados a mucosa iniciado en la

I. Introducción

infección aguda [50] y mantenido durante todas las fases de la infección [51, 52]. Además de la depleción a nivel de mucosas la infección por VIH se caracteriza por la reducción progresiva de los linfocitos T CD4⁺ a nivel de sangre periférica, cuyo nivel es el marcador principal utilizado en la práctica clínica para monitorizar la progresión de la enfermedad. Aunque la depleción de linfocitos T CD4⁺ a nivel de mucosas y a nivel de sangre periférica es la característica principal de la infección por VIH, en los últimos años se ha esclarecido la relación entre la inmunopatogénesis del SIDA y la activación crónica y paradójica del sistema inmunitario. La progresión hacia una enfermedad avanzada es en última instancia una combinación de efectos patogénicos virales directos en las células diana por un lado, y la sucesión de eventos inmunopatogénicos indirectos que, a través de una activación crónica del sistema inmunitario, llevan al agotamiento y colapso del sistema inmune.

2. La activación inmune en individuos infectados por el VIH-1

La activación paradójica del sistema inmunitario es una característica de la infección por VIH y es fundamental para la patogenia de la enfermedad. La activación inmunitaria es el resultado de eventos inmunológicos que son consecuencia del intento del sistema inmune de responder por un lado a la infección por VIH y por el otro de mantener la homeostasis del sistema inmune. Una de las primeras anomalías del sistema inmune observadas en los pacientes con SIDA fue una activación policlonal de las células B que conduce a una hipergammaglobulinemia [53]. Otras anomalías del sistema inmune en la fase avanzada de la infección por VIH son la activación monocitaria, la expresión de marcadores de activación en las células CD4⁺ y CD8⁺, el aumento de la apoptosis celular, el aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 o TNF-alfa, que contribuyen al mantenimiento del estado de activación del sistema inmune.

La patogénesis de la activación del sistema inmune y la creación de un estado ‘pro-inflamatorio’ en la infección crónica por el VIH probablemente es de causa multifactorial y combina factores directamente e indirectamente relacionados con la replicación viral, endógenos y exógenos; éstos incluyen: a) activación del sistema inmune en el intento de montar una respuesta celular específica frente al VIH; b) efectos proinflamatorios directos de las proteínas virales mediados por la inmunidad innata; c) coinfecciones con

I. Introducción

otros virus como el CMV, el VHB o el VHC; y d) la translocación de productos bacterianos a través de la pared intestinal.

a) Activación del sistema inmune en el intento de montar una respuesta celular y humoral específicas frente al VIH

La causa de la activación de las células T durante una infección es la presentación antigénica, que es el fundamento de la inmunidad adaptativa. La respuesta inmune frente al VIH se activa ya durante la fase aguda de la infección, induciendo en especial una respuesta T citotóxica, CD8+, que persiste en la fase crónica de la infección, siendo hasta el 20% los linfocitos T CD8+ circulantes específicos para VIH [53]. Esta activación del sistema inmune se mantiene durante toda la infección ya que el virus sigue replicando mediante la emergencia de viriones mutantes que eluden la respuesta inmune humoral y celular; la replicación del virus mantiene la estimulación antigénica de forma crónica, con mayor expresión de marcadores de activación en las células inmunitarias. Además la activación inmune favorece la infección de las células activadas, estableciendo de esta forma un círculo vicioso.

b) Efectos proinflamatorios directos de las proteínas virales

Las proteínas del VIH, y en especial tat, nef, vpr y la gp120 derivadas de la destrucción de los linfocitos infectados destruidos tienen la capacidad de activar la respuesta inmune de forma directa, probablemente por interacción directa con los receptores de las quimiocinas de las células de la inmunidad innata y activación de la liberación de factores inflamatorios [54].

c) Coinfección con otros virus

La depleción de linfocitos T CD4+ favorece la reactivación de virus latentes como virus del grupo herpes (HSV 1 y 2, CMV, EBV, HHV6, entre otros) y virus de otras familias como adenovirus, HBV, HCV y HTLV; la reactivación de replicación de estos virus en el contexto del déficit de la inmunidad celular, por un lado contribuye a mantener la activación del sistema inmune y por el otro ha demostrado facilitar una ‘up-regulación’ de la

I. Introducción

transcripción del VIH [55, 56], potenciando su replicación y su capacidad de mantener la activación del sistema inmunitario. La replicación activa de CMV y otros herpesvirus parece ser una causa significativa de activación inmune en pacientes infectados por el VIH [57].

d) *Translocación bacteriana*

En los últimos años se ha reconocido que otro factor exógeno que podría contribuir de forma significativa a la activación crónica inmune en el contexto de la infección por el VIH es la *translocación de productos bacterianos* a través de la pared intestinal [58]. La depleción masiva del sistema linfático asociado a la mucosa intestinal, especialmente de linfocitos T CD4+ (especialmente de los TH17) que se observa en la fase aguda de la infección por el VIH, la liberación local de citocinas proinflamatorias como el IFN-gamma y el TNF-alfa y la inducción de la apoptosis de los enterocitos predispondría a un aumento de la permeabilidad intestinal en el sujeto infectado por el VIH, con posible translocación de productos bacterianos de la luz intestinal al torrente circulatorio. Los productos bacterianos y fúngicos que serían los responsables de esta estimulación del sistema inmune incluyen el peptidoglicano, el ácido lipoteicoico el lipopolisacárido (LPS) y el RNA ribosomal, entre otros [58]. Estos productos microbianos estimularían una potente respuesta pro-inflamatoria mediante la activación de una serie de receptores como el Nucleotide-binding oligomerization domain 1 y 2 (NOD1 y NOD2), así como los Toll-Like Receptor (TLR) 2,4,5 6 y 9, que expresan células de la inmunidad innata y adaptativa. En las células inmunes de la inmunidad innata, como los monocitos/macrófagos y las células dendríticas la unión de estos receptores a productos bacterianos desencadena una reacción que lleva a la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-1, la IL-6, el TNF y el IFN de tipo I, que se han demostrado elevados en los pacientes con infección por VIH. Esta respuesta, que en el contexto de una infección aguda es beneficiosa, en el contexto de una estimulación crónica como en la infección por VIH puede contribuir a la activación inmune crónica y finalmente al agotamiento y colapso del sistema inmune como se ve en la infección avanzada por el VIH. En estudios realizados en sujetos adultos con infección por VIH se han evidenciado niveles elevados de LPS sistémicos comparados con población sin infección por VIH [59]. Otros estudios no han sin embargo demostrado esta asociación entre infección por VIH y

I. Introducción

niveles elevados de LPS [60-63]. Esto puede depender de algunos factores que pueden interferir con la técnica de detección del LPS, de la presencia de proteínas circulantes que pueden degradar el LPS, y si el sujeto ha comido o no en el momento de la extracción; por ejemplo el aumento de triglicéridos tras una comida puede interferir con la detección de LPS. Sin embargo, todos los estudios han detectado niveles aumentados de CD14 soluble (sCD14) en sujetos infectados por el VIH. El sCD14 se libera de las células de la inmunidad innata como los monocitos, se liga al LPS conjuntamente con la LPS-binding protein (LBP), siendo útil como marcador indirecto de la activación monocitaria o macrofágica inducida por niveles aumentados de LPS en sangre. Niveles elevados de sCD14 se han encontrado en sujetos con infección por VIH independientemente del continente de origen [59, 60, 64-66]. Recientemente, niveles elevados de translocación bacteriana se han asociado con la progresión a SIDA y muerte en pacientes con infección por VIH. En el estudio SMART niveles basales elevados de sCD14 estaban significativamente asociados a mortalidad por cualquier causa, independientemente de los niveles basales de CD4, de RNA VIH y de los niveles de citocinas proinflamatorias [64].

Como arriba mencionado, la activación inmunitaria crónica lleva a elevados niveles de producción de citoquinas proinflamatorias. Esta elevada producción de citoquinas como consecuencia de la activación crónica del sistema inmune se ha demostrado en los últimos años como la causa de la mayor frecuencia de enfermedades crónicas tal como la osteoporosis [67], la aterosclerosis [68-70], las alteraciones neurocognitivas [71-73] o las neoplasias no definitorias de SIDA [74, 75]. La patogénesis de estas enfermedades en el contexto de la infección por VIH van más allá de los objetivos de esta tesis doctoral. En la Figura 3 se resume un modelo inmunopatogénico simplificado del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

I. Introducción

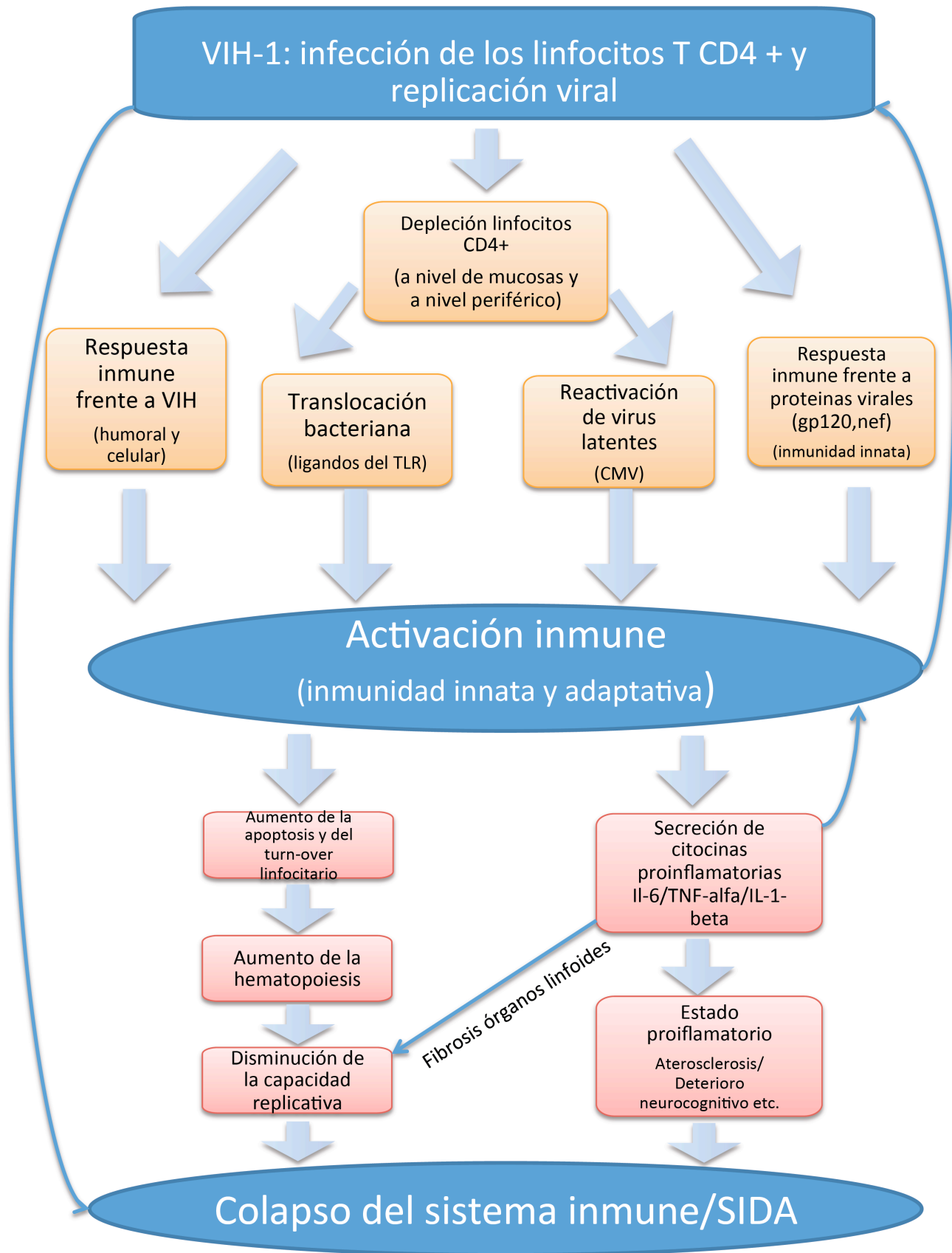


Figura 3: modelo inmunopatogénico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida [adaptado de Appay et al, [76]]

I. Introducción

Marcadores celulares de la activación inmune y de agotamiento/senescencia inmunitarios en la fase avanzada de la infección por VIH-1

Como consecuencia de la depleción linfocitaria, en la infección por VIH no tratada hay un aumento del turnover linfocitario, definido como aumento de la proliferación así como de la muerte celular. Los linfocitos T CD4⁺ (T-helper) son la diana preferente del VIH, con consecuente reducción en número absoluto y porcentaje; los linfocitos T CD8⁺ (T-citotóxicos) proliferan de forma clonal como intento de respuesta al VIH, aumentando en número absoluto y porcentaje en todas las fases de la infección, menos en la fase muy avanzada. Esto explicaría la inversión del ratio CD4/CD8 que típicamente se observa en los pacientes infectados por el VIH-1.

El déficit de linfocitos CD4⁺ llega a ser cuantitativo por efecto citopático directo del virus y cualitativo en el sentido de aumento de los marcadores de activación, alteración en la capacidad de migración y alteración de las funciones efectoras, con disminución de la capacidad de montar una respuesta al VIH mismo seguido de una disminuida capacidad de respuesta a los antígenos memoria tal como tétanos, influenza o CMV. El VIH preferentemente infecta las células CD4⁺ memoria, explicando en este sentido la disminución de la capacidad de responder a estímulos antigénicos. Desde un punto de vista cualitativo, se han descrito varias alteraciones de los linfocitos T CD4⁺, entre ellas defectos de proliferación, disminución de receptores de la IL-2, disminución de la producción de la IL-2, disminución de la expresión del receptor de la IL-7 (CD127) y reducción de la producción de interferón-gamma en respuesta a estímulos antigénicos. Se observa también la disminución de las poblaciones de CD4⁺ que expresan la molécula coestimuladora CD28, así como un aumento de la expresión de CD57; las células que pierden la expresión del CD28 y que expresan CD57 se consideran generalmente marcadores de senescencia del sistema inmune, y se pueden encontrar en varios tipos de inmunodeficiencias primarias o adquiridas [77] ; también se expresan en esta fase marcadores de activación terminal, entre ellos el HLA-DR y el CD38.

Por lo que concierne los linfocitos T CD8⁺, se observa una linfocitosis T CD8⁺ que se relaciona de forma directa con los niveles de viremia, aunque en las fase muy avanzadas de la infección pueda observarse una reducción de todas las poblaciones T, incluidos los linfocitos CD8⁺. La expansión clonal de los linfocitos CD8⁺ depende probablemente del intento del sistema inmune de montar una respuesta citotóxica específica frente al VIH.

I. Introducción

Sin embargo, la emergencia de mutantes virales elude esta respuesta ,y, a medida que la infección progresa, por mecanismos no del todo aclarados, se observa una pérdida de la capacidad efectoras de estos linfocitos. A medida que la enfermedad progresa los CD8+ expresan fenotipos de activación como el HLA-DR y el CD38, así como la reducción de la expresión de los receptores de la IL-2 (CD25) y la IL-7 (CD127). Así como para los CD4+, hay una reducción de la expresión de la molécula CD28 y un aumento de la expresión del CD57. En varios estudios se ha relacionado la expresión de los marcadores de activación sobre los linfocitos CD8+, en especial del CD38, como predictor de la progresión a SIDA o muerte [78-80]. En las fases avanzadas el porcentaje de linfocitos CD8+ que muestran marcadores de activación pueden ser más del 50%, cuando en individuos no infectados no suelen superar el 10% [81, 82]. Además del déficit de la respuestas citotóxicas específicas frente al VIH de los linfocitos T CD8+, también se observa una reducción de la capacidad de respuesta a antígenos memoria como el CMV o el tétanos mediada por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) [83].

Reconstitución inmune tras el comienzo del TARGA

El tratamiento antirretroviral combinado, normalmente denominado tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), consiste en la administración de una combinación de fármacos que inhiben la replicación del VIH-1 a diferentes niveles de su ciclo replicativo. Esto se traduce en una reducción drástica de la replicación viral que se traduce en una reducción viremia plasmática. Ya en las primeras semanas tras el comienzo del tratamiento se pueden observar una serie de eventos clínicos que son la expresión de la reconstitución inmunológica del paciente:

- a. El tratamiento antirretroviral por si solo se ha demostrado capaz de controlar infecciones o neoplasias como el molluscom contagiosum, la criptosporidiosis [84], la LMP [85], la bacteriemia por *M. avium complex* [86] o el sarcoma de Kaposi [87, 88]; menos frecuentemente se ha observado regresión de los linfomas;
- b. Pacientes con una infección avanzada que empiezan el TAR refieren una mejora clínica subjetiva de la astenia y mejora la respuesta al tratamiento de las infecciones oportunistas antes de la recuperación de los linfocitos T CD4+;

I. Introducción

- c. Un subgrupo de pacientes que empiezan el TARGA en la fase avanzada de la infección experimentan durante las primeras semanas del tratamiento una exacerbación de los síntomas de la infección oportunista como resultado de una respuesta inmune paradójica (ver más abajo síndrome inflamatorio de reconstitución inmune);

Estos hallazgos clínicos corresponden a cambios sustanciales a nivel celular y molecular tras el comienzo del TARGA:

- a. La recuperación de los linfocitos T CD4+ corresponde a dos fases: en la primera se observa una redistribución de células memoria a partir de los órganos linfáticos y en un segundo momento se observa la regeneración de linfocitos, bien a partir de la expansión clonal de células memoria periféricas, bien a partir de una regeneración ‘de novo’ a partir de órganos linfáticos como los ganglios o el bazo que pueden adquirir funciones tímicas. En la fases avanzadas de la infección parece más limitada la capacidad de timopoiesis periférica por los daños fibróticos de los órganos linfáticos. Estudios en pacientes avanzados [89] han demostrado una considerable expansión de las células memoria (CD4+CD45RA-), así como, pero menos consistentemente de las células naïve (CD4+CD45RA+CD62L+).
- b. Aunque el número de linfocitos CD4+ periféricos se recupera de forma significativa, los niveles linfocitos T CD8+ , aunque decrezca, permanece más alto comparado con la población no infectada, incluso en pacientes que empiezan tratamiento en fases más tempranas de la infección. La reducción de los linfocitos CD8+ es sobre todo a expensa de las células activadas (CD38+). La reducción de las células CD8+CD38+ se correlaciona positivamente con la bajada de la viremia. La reducción de los marcadores de activación también se observan en los linfocitos T CD4+ [90].
- c. El tratamiento antirretroviral iniciado en las fases precoces de la infección demuestra una recuperación de las células que expresan moléculas co-estimuladoras como el CD28, cuya ausencia es un marcador de senescencia/ agotamiento del sistema inmune [81].

I. Introducción

- d. En años más recientes se ha demostrado que el tratamiento antirretroviral es capaz de reducir, además del estado de activación inmune, el estado de inflamación y los marcadores de translocación bacteriana. Con la reducción de la replicación viral la inmunidad a nivel de la mucosa podría reconstituirse, y, aunque parcialmente, reducir la translocación de productos bacterianos a través de la barrera intestinal. Un artículo seminal de Brenchley et. al publicado en *Nature Medicine* en 2006 [59] observó unos menores niveles de LPS, sCD14 y otros marcadores de translocación bacteriana en pacientes que reciben un año de TARGA respecto a una cohorte de individuos sin tratamiento.
- e. El tratamiento antirretroviral parece reducir, aunque no revertir, el estado proinflamatorio medido mediante marcadores como la IL-6 [91], la PCR ultrasensible [92] y el TNF-alfa [93], entre otros.

En pacientes muy inmunodeprimidos escasean los datos controlados de reconstitución del sistema inmune y reducción de los marcadores de translocación bacteriana tras el comienzo del TARGA. En un pequeño estudio no controlado (N=40), se comparó la reducción de los marcadores de activación (CD8+CD38+, entre otros) y translocación bacteriana (sCD14 y LPS) tras un año de TARGA efectivo con un inhibidor de la proteasa entre pacientes con una inmunodepresión severa (<100 CD4+/μL) y pacientes que empiezan el TAR en fases menos avanzadas de la infección (<350 CD4/μL); en ambos grupos se observó una reducción significativa de la activación inmune aunque en el grupo de paciente más inmunodeprimidos no se observó una reducción significativa de la translocación bacteriana [94].

El papel del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI)

Un subgrupo de pacientes que inician el tratamiento antirretroviral en las fases avanzadas de la infección puede experimentar un empeoramiento paradójico de su estado clínico como resultado de una respuesta inmune exagerada a un agente infeccioso activo (pero también subclínico), a pesar de una apropiada respuesta virológica e inmunológica al TARGA. Esta condición clínica, conocida como síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), puede causar una significativa morbilidad e incluso mortalidad si no se reconoce y se trata rápidamente.

Definiciones, factores de riesgo e incidencia

El SIRI se puede definir como un empeoramiento paradójico de la condición clínica de un paciente después de iniciar el TARGA y es atribuible a la recuperación de la respuesta inmune a patógenos viables o no viables [95]. Las características necesarias para establecer el diagnóstico de SIRI son: a) un diagnóstico confirmado de infección por VIH y b) haber comenzado el TARGA con demostración de su eficacia (por ejemplo, disminución en los niveles de ARN del VIH en plasma y recuperación de las células T CD4+). El inicio del SIRI se caracteriza por una respuesta inflamatoria severa, generalizada o en el órgano o sistema en cuestión, diagnosticada clínicamente y por pruebas de imagen (por ejemplo, ensanchamiento de los ganglios linfáticos en una tomografía). Aunque el nivel sérico de algunos marcadores biológicos como la IL-6, el Dímero o la PCR se han asociado a un mayor riesgo de SIRI en algunos estudios, no hay marcadores de laboratorio específicos para su diagnóstico, y un diagnóstico correcto puede hacerse sólo después de excluir otras causas de deterioro, como por ejemplo reacciones adversas a medicamentos (a los medicamentos antirretrovirales, antimicrobianos, u otra medicación concomitante), la progresión de la enfermedad debido a la resistencia de los patógenos a los medicamentos antimicrobianos, la presencia infecciones nosocomiales o de una nueva enfermedad definitoria de SIDA [96]. En la mayoría de los casos, el SSIRIIRI aparece durante los primeros 3 meses después del inicio de la terapia antirretroviral ('SIRI precoz'), aunque puede aparecer más tarde, habiéndose descrito casos hasta 4 años después del inicio de la terapia antirretroviral ('SIRI tardío'). Algunos casos de SIRI se caracterizan por el empeoramiento de los síntomas de una infección oportunista ya

I. Introducción

diagnosticada previamente, para la cual el paciente está recibiendo tratamiento específico ('SIRI paradójico'); en otros casos, el TARGA puede 'desenmascarar' una infección oportunista latente y no diagnosticada antes de su comienzo (*'unmasking SIRI'*). La Tabla 2 resume las definiciones de SIRI. La Tabla 3 expone los criterios propuestos para el diagnóstico del SIRI. La Tabla 4 resume la proporción de SIRI detectada en estudios no controlados y randomizados.

Los factores de riesgo más reconocidos para el desarrollo de SIRI paradójico son: un nivel muy bajo de linfocitos T CD4+ (<100 o <50, según el estudio, o un porcentaje inferior al 10%), infección diseminada con elevada carga antigénica del patógeno implicado, y el inicio temprano de la terapia antirretroviral después de comenzar el tratamiento antimicrobiano [97-100]. En un análisis multivariado, el uso de medicamentos antirretrovirales potentes como inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir se asoció también con SIRI [101].

I. Introducción

Tabla 2. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI): Definiciones.

SIRI precoz: aparece durante los primeros 3 meses después del inicio del TARGA
SIRI tardío: aparece entre 3 meses hasta años después del comienzo del TARGA.
SIRI paradójico (“Paradoxical IRIS”): empeoramiento de los síntomas de una infección oportunista previamente diagnosticada y para la cual el paciente ya está recibiendo tratamiento.
SIRI que pone de manifiesto una infección oportunista una tras el inicio de TARGA (“unmasking IRIS”): diagnóstico de una nueva infección oportunista con características inflamatorias tras el comienzo del TARGA.
Infección oportunista asociadas al TARGA: diagnóstico de una nueva infección oportunista tras el comienzo del TARGA, pero <u>sin</u> características inflamatorias
SIRI de etiología infecciosa: presentación atípica de una infección oportunista ya presente o latente en el momento del comienzo del TARGA.
SIRI Sarcoide: inflamación granulomatosa de pulmón, piel, riñón, hígado u otros órganos con características típicas de la sarcoidosis; hay que excluir enfermedades infecciosas de carácter granulomatoso (p.e. Tuberculosis)
SIRI Autoimmune: enfermedad autoinmunitaria que se presenta por primera vez o empeora tras el comienzo del TARGA.

Tabla 3. SIRC: Criterios Diagnósticos [95, 96]

Criterios Diagnósticos <i>Criterios Mayores [95]</i> 1. Presentación atípica de infecciones oportunistas o tumores en los pacientes que responden al TARGA: • Enfermedad localizada, por ejemplo, ensanchamiento de ganglios linfáticos, hígado, bazo • Reacción inflamatoria exagerada, por ejemplo, fiebre elevada no explicable por otras causas • Lesiones dolorosas • Respuesta inflamatoria atípica en los tejidos afectados, por ejemplo, granulomas, supuración, necrosis • Infiltrado perivascular linfocitario • Progresión de la disfunción de órganos (por ejemplo de la función hepática) o ensanchamiento de lesiones pre-existentes después de la mejoría clínica alcanzada con el tratamiento del patógeno (por ejemplo, el desarrollo o ensanchamiento de las lesiones cerebrales ocupantes de espacio después del comienzo del tratamiento de la criptococosis o la toxoplasmosis cerebrales). • Progresión de una neumonía o el desarrollo de neumonía organizada después del tratamiento para la infección pulmonar por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> o la neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>. • Nueva aparición o empeoramiento de la uveítis / vitritis después de la resolución de la retinitis por citomegalovirus. • Fiebre y citopenia después del tratamiento de la infección <i>Mycobacterium avium</i> complex diseminado. • Ensanchamiento de las lesiones cutáneas o mucosas de sarcoma de Kaposi 2. Disminución de los niveles de ARN del VIH en plasma de por lo menos 1 log₁₀ copias / mL. <i>Criterios menores</i> • Aumento del número absoluto de linfocitos T CD4+ después del comienzo del TARGA. • Aumento de la respuesta inmune específica frente al patógeno implicado (por ejemplo, la reacción de hipersensibilidad retardada a antígenos de micobacterias • Resolución espontánea de la enfermedad con un tratamiento específico a los antimicrobianos o la quimioterapia del tumor, mientras continúa la terapia antirretroviral. Criterios de exclusión [96] • Fracaso del tratamiento de las infecciones oportunistas debido a la resistencia microbiana a los fármacos utilizados. • Mal cumplimiento del tratamiento para las infecciones oportunistas o problemas de absorción. • Presencia de otra infección oportunista, infección nosocomial o neoplasia.
--

El diagnóstico de SIRC se hace si se cumplen dos criterios mayores y un criterio menor o un criterio mayor y dos menores..

I. Introducción

Tabla 4. Proporción del SRI en la literatura [100, 102-111]

Estudios no controlado	
<i>Estudios Retrospectivos</i>	
<i>Cualquier tipo de SRI</i>	16.1%
<i>Retinitis por CMV</i>	37.0%
<i>Meningitis criptocócica</i>	19.5%
<i>Tuberculosis</i>	15.7%
<i>LMP</i>	16.7%
<i>SK</i>	6.4%
<i>VVZ</i>	12.2%
<i>NPC</i>	4%
<i>Estudios prospectivos</i>	
<i>Meningitis criptocócica</i>	13-17%
<i>SK</i>	
Global	8-20%
- Unmasking SRI	18.3%
- SRI paradójico	7.3%
Ensayos clínicos randomizados	
<i>Infecciones oportunistas diferentes de la TB</i>	
<i>Estudio ACTG5461</i>	
<i>Cualquier tipo de SRI</i>	7.6%
- Tratamiento precoz (mediana...)	6.3%
- Tratamiento diferido (mediana...)	10.4%
<i>NPC</i>	8%
<i>Infección bacterianas</i>	5%
<i>Infecciones fúngicas diferentes de P. jiroveci</i>	15%
<i>Micobacterias non tuberculosas</i>	13%
<i>Tuberculosis</i>	
<i>Estudio SapiT</i>	
Global	14.2%
- Tratamiento precoz (<4 semanas)	20.1%
- Tratamiento diferido (4-8 semanas)	8.3%

I. Introducción

Estudio STRIDE

Global	8%
- Tratamiento precoz (<2 semanas)	11%
- Tratamiento diferido (8-12 semanas)	5%

Estudio CAMELIA

Global	No analizado
- Tratamiento precoz (a los 15 días)	3.76/100 personas/mes
- Tratamiento diferido (a las 8 semanas)	1.53/100 personas/mes

Inmunopatogénesis del SIRI

A pesar de abundantes datos sobre el SIRI, su patogénesis no está del todo clara. El SIRI no es, probablemente, un único síndrome, y su patogénesis podría variar dependiendo del patógeno implicado y del tipo de SIRI.

En términos generales, poco después del comienzo de la terapia antirretroviral, la restauración de las células CD4 + T de células ocurre en 2 fases [112, 113]. La fase inicial se caracteriza por una redistribución de las células T memoria activadas (células CD4 + CD45RO +) [114], disminución de la apoptosis celular [115], y mejora de la timopoiesis [116]. La rápida restauración de la memoria inmunológica en esta etapa puede desempeñar un papel en el reconocimiento de estímulos antigénicos anteriores y por lo tanto desencadenar el SIRI, como se muestra recientemente en un modelo murino [117] en el que el SIRI apareció sólo después de la transferencia de células T CD4 + en ratones linfopénicos que fueron infectados previamente con *Mycobacterium avium*.

La segunda fase se inicia de 4 a 6 semanas más tarde, e implica un aumento en las células CD4+ naïve (CD45RA+ y CD62L+) de y un cambio en el repertorio de receptores de células T de tipo Th2 a Th1 [118]. Las células efectoras que participan en el SIRI pueden ser análogas a las células efectoras de la respuesta inmune normal a patógenos específicos, aunque en el SIRI, la respuesta está paradójicamente exagerada [119]. Los antígenos de patógenos viables o no viables pueden activar las células dendríticas y los macrófagos, que a su vez activan las células memoria Th1, promoviendo así su diferenciación en Th1 + efectoras CD4+. La proliferación de las células CD8 + y la activación de la vía de citoquinas efectoras CD4 + y podría ser suprimida por las células T reguladoras (Treg), limitando de este modo la respuesta inmune a los antígenos microbianos. Células T naïve cooperadoras se diferencian en células T reguladoras a través de la señalización de TGF- β , IL-7 e IL-10 [120]. El mantenimiento de la homeostasis es posible gracias a la actividad anti-inflamatoria de células T reguladoras. La IL-6 tiene un papel crítico en este equilibrio, y algunos estudios ya han demostrado el aumento de los niveles séricos de IL-6 en asociación con SIRI. Esta citocina induce preferentemente Th17, y, en su ausencia, la diferenciación de Treg puede ocurrir. Th17 es un elemento clave en el mantenimiento de la respuesta inflamatoria [121]. En cualquier caso, existe una relación recíproca entre los efectos proinflamatorios de las

I. Introducción

células Th17 y antiinflamatorio de Treg. El SRII podría ser la consecuencia del desequilibrio entre las células T hiperactivadas y Treg [113, 119, 122].

Varios patógenos juegan diferentes papeles en la patogénesis de SRII. Por ejemplo, el SRII asociado a micobacterias y criptococo se ha asociado con la sobreproducción de citoquinas Th1 CD4-mediadas, tales como IFN- γ [123]. Por lo contrario, en el SRII asociada al virus, el mecanismo es probablemente mediado por CD8: el SRII asociado al virus JC está probablemente correlacionada con una respuesta de células T CD8 + específicas en el sistema nervioso central [124]. La Figura 4 resume los principales aspectos de la inmunopatogénesis de SRII.

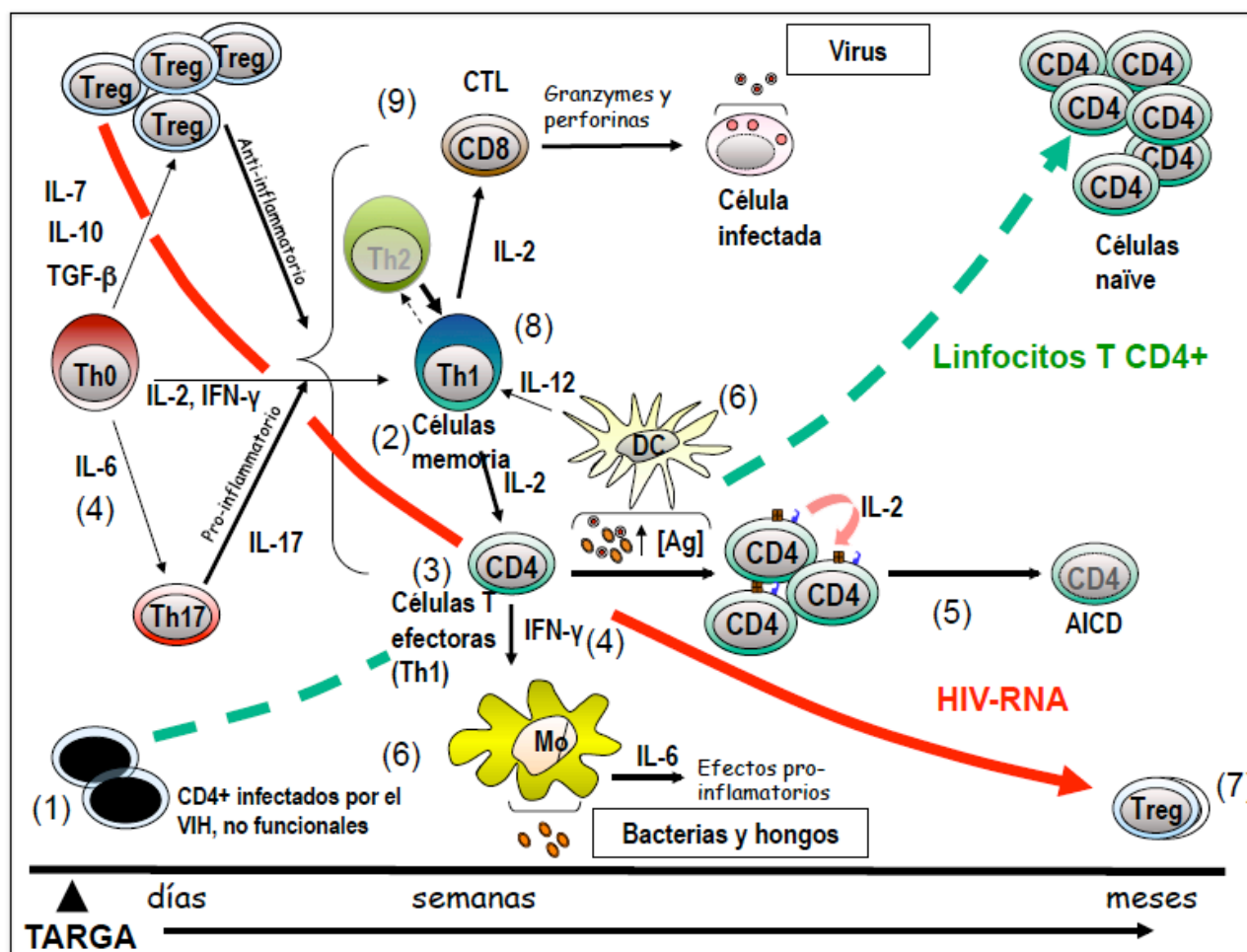


Figura 4: Antes de iniciar el TARGA, el control inmunológico de la replicación microbiana puede ser pobre y la activación inmune debida a la expansión de las células T efectoras específicas de un patógeno puede ser importante. Dos poblaciones linfocitarias coexisten en esta fase: las células T no funcionales infectadas por el VIH (predominantemente RO-no activo, [1]) y la población no infectada por el VIH. Después del inicio del TARGA, los niveles plasmáticos de RNA del VIH caen, y las células T memoria CD4 +se redistribuyen de los ganglios linfáticos a la periferia [2]. Anteriormente Las células CD4 + células T previamente inactivas se vuelven funcionales [3]. En este contexto, una alta concentración de antígeno produce la hiperactivación del sistema inmune, y l se liberan las citocinas y quimiocinas proinflamatorias [4]. La liberación de IL-2 a concentraciones elevadas promueve la muerte celular inducida por activación [5]. Las células de la inmunidad innata como los macrófagos (Mφ) y células dendríticas (DC) pueden desempeñar un papel mediante la presentación de antígenos viables o no viables [6]. Un retraso en la recuperación en el número y / o función de las células T reguladoras (Treg) puede contribuir a la patogénesis delSIRI SIRI [7]. En el SIRI asociado a bacterias y hongos, predominan las células CD4 + Th1 [8], mientras que el SIRI asociada a virus probablemente involucra una respuesta T CD8 + específica (CTL, linfocitos T citotóxicos [9]). Este modelo de SIRI se basa en Kestens et al [125] y Bonham et al [126]. Ver texto para más detalles.

I. Introducción

Sin embargo, ya que sólo 1 de cada 4 pacientes sintomáticos experimenta SIRS, algunas características genéticas, como el ser portador de haplotipos HLA específicos, pueden explicar porqué los pacientes con condiciones clínicas similares desarrollan SIRS o no. Price et al han postulado una posible asociación entre el virus del herpes asociado a SIRS y transporte de HLA-B*44, HLA-A*2, HLA-B*44 y HLA-DR [127].

Un mejor conocimiento de la patogenia del SIRS podría proporcionar a los clínicos los biomarcadores más fiables que les permitan identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar el SIRS y podrían resultar útiles en distinguir el SIRS de otras condiciones clínicas [128].

Algunos estudios ya han demostrado el aumento de los niveles séricos de IFN- γ , IL-6 y TNF- α en pacientes con SIRS [129-131].

Características clínicas

La presentación clínica de SIRS se caracteriza por fiebre sostenida y deterioro del estado general del paciente (por ejemplo, pérdida de peso, malestar, fatiga) poco después del inicio de la terapia antirretroviral. Como se ha indicado anteriormente, otras condiciones clínicas y fracasos terapéuticos tienen que ser descartados antes de confirmar un diagnóstico de SIRS. Casi cualquier agente patógeno que puede causar una infección oportunista pueden inducir SIRS cuando la inmunidad específica contra sus antígenos se restaura. Sin embargo, esta reacción varía dependiendo de la localización, la naturaleza y la carga microbiana del patógeno / antígeno. Además de la afectación sistémica, el SIRS puede afectar a órganos específicos, dependiendo de los patógenos involucrados. La Tabla 5 describe las posibles manifestaciones clínicas del SIRS y los patógenos involucrados. A continuación se tratarán las características de los tipos de SIRS más frecuentes.

I. Introducción

Tabla 5. Principales Manifestaciones Clínicas y posibles etiologías del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) [132-158]

Sistema Nervioso Central	
<i>Meningitis</i>	<i>Cryptococcus, Mycobacterium tuberculosis</i>
Aumento de tamaño de lesiones focales (con efecto masa)*	Cryptococcoma (<i>C. neoformans</i>) Tuberculoma (<i>M. tuberculosis</i> o MNT) Toxoplasmosis [133] (<i>T. gondii</i>) PML (virus JC) Linfoma [134] (virus de Epstein-Barr)
<i>Encefalitis difusa</i>	HSV, VZV, CMV, HIV, Parvovirus B19 [135]
Mielitis y radiculitis	HSV, VZV, <i>Cryptococcus</i> [136], <i>M. tuberculosis</i>
Enfermedad ocular	
<i>Retinitis</i>	CMV [137]
<i>Uveitis</i>	CMV [138-140] <i>M. tuberculosis</i> , <i>Histoplasma</i> sp, <i>Leishmania</i> sp
<i>Queratitis</i>	HSV, VZV, microsporidia [141]
Linfadenitis***	<i>M. tuberculosis</i> ***, MNT, BCG [142], <i>Histoplasma</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>Leishmania</i> species
Piel y mucosa	HSV, VZV, SK, HPV [143] ^a , <i>M. leprae</i> [144], <i>C. neoformans</i> , <i>Molluscum contagiosum</i> , <i>L. infantum</i> [145], dermatofitos [146], <i>C. albicans</i>
Hepatitis/colestasis	HBV [147], HCV [148], MNT, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Histoplasma</i> sp., <i>Leishmania</i> sp
Peritonitis, derrame peritoneal	<i>M. tuberculosis</i> , MNT
Enfermedad inflamatoria intestinal, perforación intestinal	<i>M. tuberculosis</i> , <i>Histoplasma</i> sp
Insuficiencia renal aguda	<i>M. tuberculosis</i>
Esplenitis granulomatosa	<i>M. tuberculosis</i> , <i>Bartonella henselae</i> [149]
Infiltrados pulmonares	<i>M. tuberculosis</i> , MNT, <i>P. jiroveci</i> [150] [^] , <i>C. neoformans</i>
Pleuritis, derrame pleural	<i>M. tuberculosis</i> , MNT
SIRI Autoinmune	Tiroiditis aguda/Enfermedad de Graves- Basedow [151, 152], sarcoidosis [153], lupus [154, 155], síndrome de Guillain-Barré [156], artritis reumatoide [157], polimiositis [158]

I. Introducción

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; CMV, citomegalovirus; HPV virus del papiloma humano; MNT, micobacterias no tuberculosas; HSV, herpes simplex virus; SIRS, Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune; SK, sarcoma de Kaposi; VZV, varicella zoster virus.

* En este caso el tratamiento con dosis altas de corticoides es clave para el manejo, aunque es controvertido para el SIRS asociado a *Cryptococcus*.

** Potencialmente cualquier localización es posible; la afectación de los ganglios mesentéricos o retroperitoneales es una causa frecuente de dolor abdominal en el SIRS asociado a tuberculosis.

***La linfadenitis es la manifestación más frecuente de SIRS asociado a tuberculosis.

§ La exacerbación de las lesiones de sarcoma de Kaposi debida a SIRS es relativamente poco frecuente en pacientes que empiezan TARGA; sin embargo, se puede manifestar como ensanchamiento de las lesiones o aparición de lesiones *de novo*, inflamación o linfedema.

^a Ensanchamiento o inflamación de las verrugas.

[^] La broncoscopia realizada en el momento del diagnóstico de SIRS asociado a PCP demuestra típicamente una importante reacción inflamatoria pero escasos quistes de *P. jirovecii*.

I. Introducción

SIRI asociado a TB

Una definición de caso de SIRI asociado a TB ha sido publicada para su uso en entornos con recursos limitados y es parcialmente aplicable a los países industrializados [96]. Este documento diferencia entre SIRI 'paradójico', 'unmasking' y TB asociada al TARGA: en el caso del SIRI paradójico el diagnóstico de TB es anterior al diagnóstico de SIRI y el TARGA desencadena la respuesta inflamatoria frente a antígenos viables o no viables; en el SIRI 'unmasking' la TB se diagnostica después de del inicio del TARGA; en este caso el sistema inmunitario monta una respuesta inflamatoria frente a antígenos viables o no viables que no se habían manifestado clínicamente hasta entonces; en el caso de TB asociada al TARGA el diagnóstico de TB es posterior al inicio del tratamiento antirretroviral pero no presenta las características inflamatorias necesarias para el diagnóstico de SIRI [159]. Sin embargo, todas estas definiciones son provisionales y deben ser validadas en la práctica clínica. Desde una perspectiva clínica, el SIRI asociado a TB se caracteriza por fiebre, ensanchamiento de ganglios linfáticos (sobre todo cervicales, intra-torácicos e intra-abdominales, pero también axilares, supraclaviculares e inguinales), empeoramiento de los infiltrados pulmonares, manifestaciones del SNC tales como meningitis o abscesos [160, 161] serositis (derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico), perforación gastrointestinal y abscesos cutáneos o intra-abdominales. Las manifestaciones menos comunes son la ocular, suprarrenal y genitourinaria [162]. El inicio temprano de la terapia antirretroviral, el bajo recuento de linfocitos T CD4+, elevadas carga virales, la raza negra, y la tuberculosis extrapulmonar son los factores de riesgo más comunes del SIRI asociado a tuberculosis [163].

SIRI asociado a Criptococo

Como en el caso de la tuberculosis, también se ha elaborado una definición de caso para el SIRI asociado a Criptococo [164]. Para los pacientes ya diagnosticados de meningitis criptocócica antes de iniciar los antirretrovirales que experimentan deterioro clínico grave durante el tratamiento, la nomenclatura correcta debería ser "SIRI criptocócico paradójico". En caso en que la meningitis criptocócica se manifieste después del comienzo del TARGA, se llamará SIRI 'unmasking' si presenta características de gravedad parecidas a la forma paradójica y de meningitis criptocócica asociada al TAR si no

I. Introducción

presenta características de gravedad. Como se mencionó anteriormente, los estudios prospectivos determinaron una incidencia de SIRS de hasta el 17% de los pacientes con un diagnóstico previo de la criptococosis [104, 105]. El SIRS criptocócico puede manifestarse como meningitis (70% de los casos), lesiones del sistema nervioso central que ocupan espacio (criptococoma), linfadenopatía necrotizante, masas subcutáneas/lesiones supurativas y neumonía. De forma esporádica se han descrito otras localizaciones (hueso, próstata y peritoneo)[165] . El análisis del líquido cefalorraquídeo de pacientes con SIRS criptocócico se puede observar el aumento del recuento de linfocitos y presiones de apertura de al menos 25 mm H₂O. Los factores de riesgo para el SIRS criptocócico son similares a los implicados en todos los casos de SIRS. Los pacientes con antigenemia criptocócica subclínica, tienen un mayor riesgo de SIRS, y debería considerarse la detección rutinaria de antigenemia en pacientes infectados por el VIH con fiebre y la instauración de una terapia preventiva con fluconazol en casos de antigenemia criptocócica asintomática [166, 167].

El manejo del SIRS criptocócico debe incluir el enfoque general seguido para todas las formas de SIRS (ver más abajo), aunque en este caso específico, el uso de los corticosteroides es controvertido. El control agresivo de la presión intracraneal por punción lumbar y la optimización del tratamiento antifúngico son cruciales en el manejo de esta condición potencialmente letal. El tratamiento con anfotericina B más flucitosina es el régimen preferido, ya que ha demostrado ser superior a la anfotericina anfotericina solo y combinado con fluconazol [168], aunque en algunos países con recursos limitados la flucitosina no está disponible. El momento óptimo para iniciar antirretroviral en pacientes con meningitis criptocócica no se ha establecido, ya que de los ensayos clínicos están emergiendo datos contradictorios (ver "mejor momento para iniciar el TARGA").

SIRS asociado a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El SIRS asociado a LMP se puede desarrollar en 2 contextos diferentes [169]: empeoramiento de la LMP previamente diagnosticada después del comienzo del tratamiento antirretroviral (SIRS paradójico asociado a LMP') y el diagnóstico de una LMP con características inflamatorias poco después del inicio de la terapia antirretroviral (SIRS 'unmasking' asociado a LMP)[170]; a menudo las formas de SIRS asociado a LMP se

I. Introducción

presentan con un efecto de masa importante en la resonancia magnética . Una forma de LMP sin características inflamatorias que se diagnostica después del comienzo del se define como ‘LMP asociada al TARGA’. A diferencia de otras infecciones oportunistas definitorias de SIDA, no hay tratamiento específico para la LMP . Citarabina [171], cidofovir [172], el interferón-alfa [173] y la mefloquina (Biogen, datos no publicados Clinical Trials Number NCT00746941) no han demostrado ningún beneficio en estudios controlados y no controlados. Topotecan [174], interferón-beta [175], antagonistas del receptor de 5-2a hidroxitriptamina, tales como la risperidona y la mirtazapina [176-178], y la interleucina-2 [179] han demostrado una eficacia anecdótica en el tratamiento de la LMP. Sin embargo, se necesitan datos controladas con el fin de corroborar la eficacia de estos tratamientos. La clave para el tratamiento de la LMP es la reconstitución del sistema inmune mediante el TARGA. En consecuencia, tras un diagnóstico del LMP el TAR debe iniciarse cuanto antes, y las complicaciones potenciales como el SIRI asociado a LMP debe manejarse con dosis altas de corticosteroides y una optimización del TARGA con el fin de garantizar la correcta penetración de los fármacos antirretrovirales en el SNC [180, 181].

SIRI asociado a SK

Las definiciones de SIRI paradójico y ‘unmasking’ se pueden aplicar también al contexto del SK. La proporción del SIRI asociado a SK en un estudio en África subsahariana fue del 31% para la forma paradójica y del 7% para la forma ‘unmasking’ [106, 107]. Aunque esta entidad es mucho menos frecuente en países desarrollados [182] , un estudio retrospectivo reveló una incidencia acumulada del 29% en un hospital de EE.UU. [102]. Los factores genéticos (por ejemplo, raza) pueden desempeñar un papel en la probabilidad de desarrollar SIRI asociado a SK, aunque esta hipótesis debe ser probada con estudios controlados. El análisis multivariado identificó 4 predictores independientes de SIRI asociado a SK: SK clínico en la visita pre-TARGA, carga viral de HHV-8 detectable antes de empezar el TAR, hematocrito inferior al 30%, y niveles plasmáticos elevados de ARN del VIH-1 antes de empezar el TARGA [106, 107]. Las manifestaciones clínicas de SIRI asociado a SK incluyen un aumento del número de las lesiones cutáneas , un cambio en la consistencia o ulceración. Otras manifestaciones incluyen el linfedema, la

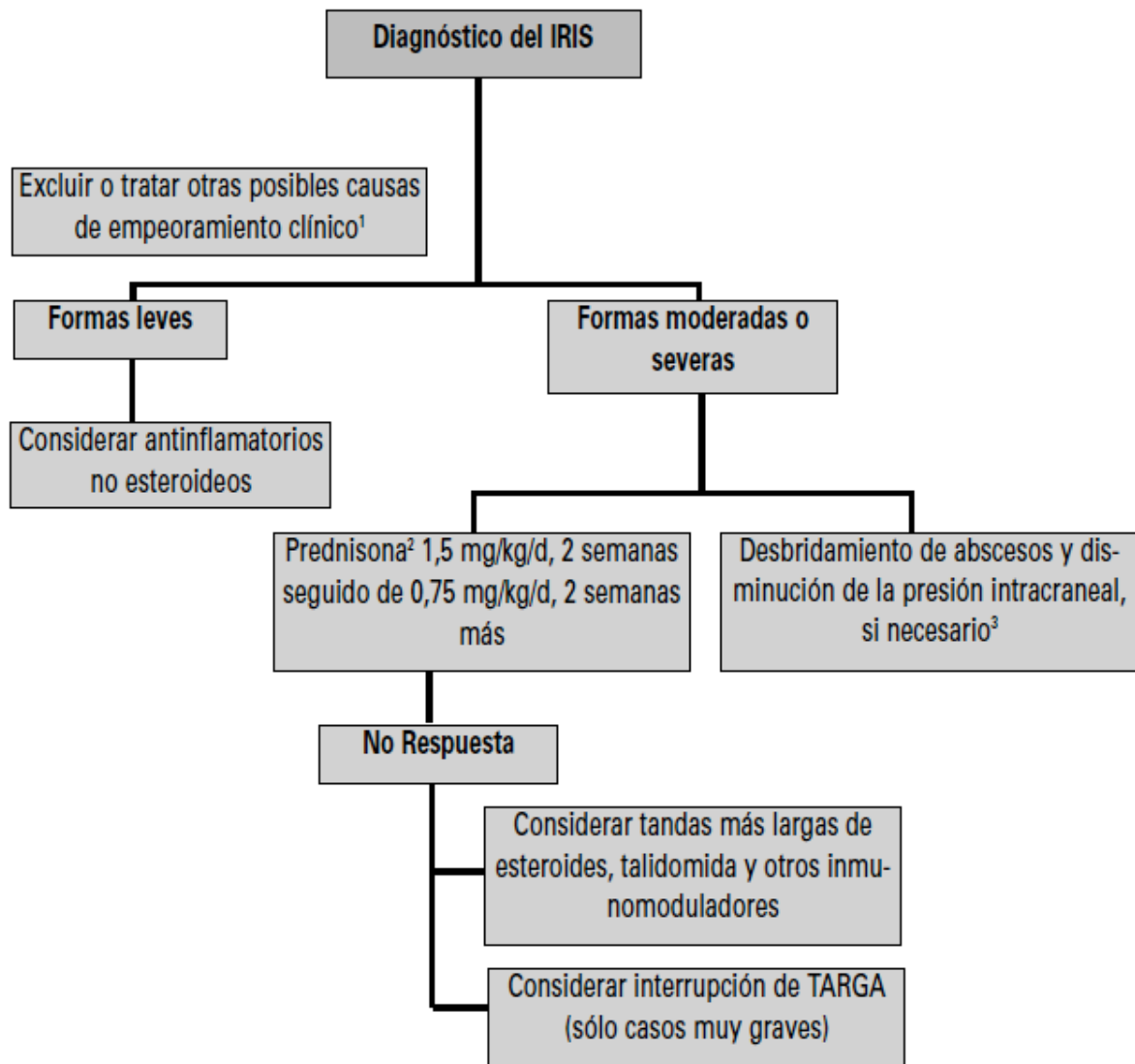
I. Introducción

participación de la mucosa distinta a oral, y la aparición o el empeoramiento de las lesiones pulmonares o del tracto gastrointestinal.

Manejo del SIRS

En la Figura 5 se propone un algoritmo de manejo terapéutico del SIRS. El único ensayo clínico randomizado que ha valorado el tratamiento del SIRS se ha realizado en el contexto del SIRS asociado a TB y se han utilizado dosis iniciales de 1,5 g/kg [183] por la interacción de la prednisona con rifampicina [184]. En las otras formas de SIRS es suficiente administrar por lo general 1 g/kg. El uso de corticoides es sin embargo controvertido en el SIRS asociado a *Cryptococcus* y en general contraindicado en el SIRS asociado a SK y a otras enfermedades víricas [185].

I. Introducción



Notas: ¹Asegurar adherencia al tratamiento y/o problemas de absorción. Excluir resistencias a los fármacos antimicrobianos. Excluir reacciones de hipersensibilidad. Excluir otras infecciones oportunistas o nosocomiales. Excluir Linfoma u otras neoplasias. ²Considerar tratamiento empírico con ivermectina antes del tratamiento con corticosteroides en pacientes procedentes de zona endémica para *Strongyloides stercoralis* para prevenir la hiperinfestación. ³Por ejemplo, punciones lumbares seriadas en el IRIS por *Criptococo*

Figura 5. Manejo clínico del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).

I.III Mejor momento para empezar el TARGA en presencia de una enfermedad definitoria de SIDA

Como arriba discutido, en los países occidentales la frecuencia del diagnóstico de un evento definitorio de SIDA en concomitancia con el diagnóstico de infección por el VIH o poco después sigue siendo elevada a pesar de los esfuerzos destinados a realizar un diagnóstico precoz. De acuerdo con las guías nacionales e internacionales de tratamiento los pacientes con un diagnóstico definitorio de SIDA deben empezar tratamiento antirretroviral. Por las condiciones definitorias de SIDA que no tienen un tratamiento específico, como la LMP o la criptosporidiosis, el TARGA debe iniciarse lo más pronto posible, ya que la reconstitución inmune debida al tratamiento antirretroviral es crucial para un buen pronóstico. Sin embargo, para las condiciones definitorias de SIDA que tienen un tratamiento específico, la posibilidad de superposición de toxicidades y de interacciones farmacocinéticas / farmacodinámicas entre el TARGA y los fármacos utilizados para tratar la infección oportunista, además de la posibilidad de desarrollar SIRS puede hacer que sea difícil decidir si iniciar el TARGA inmediatamente o diferir hasta que la condición del paciente se estabilice. El momento óptimo de empezar el TARGA en estos casos no había sido bien establecido en el momento de empezar esta tesis. La Tabla 6 resume las ventajas y desventajas del comienzo precoz o diferido del TAR.

I. Introducción

TARGA precoz		TARGA diferido	
Ventajas		Ventajas	
– Menor riesgo de progresión a SIDA y muerte (especialmente en pacientes muy inmunodeprimidos)		– Menor número de pastillas diarias/mejor adherencia – Menor superposición de toxicidades – Menor riesgo de SIRI	
Desventajas		Desventajas	
– Superposición de toxicidad – Interacciones farmacológicas – Mayor número de pastillas diarias – Aumento del riesgo de SIRI		– Mayor riesgo de progresión a SIDA y muerte (especialmente en pacientes muy inmunodeprimidos)	

Tabla 6. Ventajas y desventajas del comienzo precoz o diferido del TARGA.

A pesar de la relativamente alta frecuencia de presentación tardía de la infección por el VIH en países ricos, sólo el ensayo clínico ACTG A5164 [108] ha analizado el momento óptimo de la terapia antirretroviral cuando una condición definitoria de SIDA (excluyendo TB) está presente. Los datos del ACTG A5164 sugieren que, como indicación general, el comienzo precoz de la terapia antirretroviral (mediana 12 días) redujo significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad y la muerte, en comparación con el inicio tardío del TARGA (mediana de 45 días), lo que indica que incluso un par de semanas de anticipo en la terapia antirretroviral podrían ser cruciales en el pronóstico de pacientes infectados por el VIH naïve a los antirretrovirales con diagnóstico de una infección oportunista. Un análisis post-hoc del estudio ACTG A5164 reveló una tendencia hacia un mejor pronóstico para los pacientes con PCP que comenzaron el TARGA en los primeros 15 días, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La incidencia global de SIRI en este estudio fue del 7,6%, y el inicio temprano de la terapia antirretroviral en IO no tuberculosis y micóticas no aumentó la incidencia de SIRI. No se registraron muertes relacionadas con SIRI en este estudio.

I. Introducción

La tuberculosis es la segunda infección oportunista más frecuente en algunos países ricos y la más común en el resto del mundo. Casi todos los ensayos clínicos sobre el mejor momento de comenzar el TARGA en el contexto de la co-infección VIH / TB se han realizado en países con recursos limitados, mientras que en los países ricos sólo se dispone de datos observacionales [186]. El estudio Sapit [187] concluyó que el tratamiento antirretroviral debe iniciarse durante el tratamiento anti-TB en pacientes con tuberculosis pulmonar y no debe ser retrasado después de la finalización de este último, por lo menos para los pacientes con tuberculosis pulmonar y CD4 + T-células iguales o inferior a 500 células / μL . Un subanálisis de este ensayo [188] llegó a la conclusión de que, en pacientes con tuberculosis pulmonar y CD4 a + recuento de células T menor de 50 células / μL , el comienzo del TARGA en un plazo de 4 semanas desde el comienzo del tratamiento tuberculostático se asoció con una mayor supervivencia libre de SIDA, aunque estos pacientes presentaban mayor riesgo de desarrollar SIRS. Los datos de los estudios ACTG 5221 STRIDE [110] y CAMELIA [111] también confirmaron que, para las personas muy inmunodeprimidas (CD4 + T-cell recuento de menos de 50 células / l, principalmente de países con recursos limitados), el TARGA precoz (en las primeras 2 semanas) redujo significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad y muerte a pesar de una mayor incidencia de SIRS en los brazos de tratamiento precoz. Sin embargo, es poco probable que estos resultados puedan generalizarse a pacientes con meningitis tuberculosa, ya que los datos de otro ensayo que comparó una estrategia de comienzo precoz con una de inicio diferido de la terapia antirretroviral en pacientes infectados por VIH con meningitis tuberculosa [189] reveló que el comienzo precoz del TARGA en estos pacientes se asoció significativamente con una mayor incidencia de eventos adversos graves e SIRS en el grupo de tratamiento temprano, sin ventajas en términos de mortalidad comparado con un comienzo más tardío durante los 9 meses de seguimiento. Para la meningitis criptocócica, el mejor momento para el comienzo de la terapia antirretroviral no está bien establecido, ya que los datos que emergen de los ensayos clínicos realizados en USA y África son contradictorios. En un estudio realizado en Zimbabwe [190], se observó una mortalidad significativamente más alta en los pacientes que iniciaban el TAR precozmente. En este estudio, la meningitis por criptococo fue tratada con fluconazol solo y no con el tratamiento de elección anfotericina B más flucitosina. Los autores postulan que el exceso de mortalidad asociado con el inicio temprano de la terapia antirretroviral (dentro de las primeras 72 horas después de

I. Introducción

comenzar el fluconazol versus después de 10 semanas) muy probablemente es el resultado de una mayor incidencia de SIRS asociada a criptococo. Sin embargo, en este estudio, los autores no utilizar criterios objetivos de diagnóstico para SIRS (por ejemplo, la disminución de la carga viral o el aumento de los recuentos de células CD4) con el fin de confirmar el diagnóstico. Además, el tratamiento de la meningitis criptocócica con fluconazol solo y consecuentemente una clearance más lenta del microorganismo puede haber aumentado la incidencia SIRS. Estos datos proporcionan una fuerte evidencia de que, en la meningitis criptocócica aguda, es importante aclarar la carga antigénica criptocócica tan pronto como sea posible con un tratamiento completamente activo. De hecho, otro estudio detectó que el factor principal para el desarrollo de SIRS en el contexto de la meningitis criptocócica no es el momento del comienzo del TARGA sino la carga antigénica previa al comienzo del TARGA. Otro ensayo clínico ha sido interrumpido precozmente por la observación de una mortalidad precoz en pacientes que empezaban el TARGA precozmente [191].

Por lo contrario, en un estudio más reciente cuyo objetivo era ver si el comienzo precoz del TARGA conducía a una más rápida clearance antigénica en la meningitis criptocócica, se observó una tendencia a menor mortalidad en los pacientes que empezaban el TARGA de forma precoz [192]. También un análisis post hoc del estudio ACTG A5164 [108], llevado a cabo en un entorno clínico diferente respecto a África subsahariana, mostró una tendencia hacia un mejor pronóstico en pacientes con criptococosis meníngea si el TARGA se iniciaba dentro de los primeros 15 días después del diagnóstico. Sin embargo, debido a la diferente definición de inicio temprano del TARGA utilizado en los diferentes ensayos clínicos (72 horas vs 15 días) y diferentes entornos clínicos (Zimbabwe vs América del Norte), es muy difícil comparar sus resultados. Por otra parte, la incidencia exacta y mortalidad imputable a SIRS criptocócica no se informaron en estos estudios y se necesitan más datos para dilucidar el mejor momento para iniciar la TARGA en el contexto la meningitis criptocócica.

Para neoplasias relacionadas con el SIDA (SK y el linfoma no Hodgkin), no hay datos disponibles sobre el momento óptimo para la iniciación de la terapia antirretroviral. Sin embargo, el comienzo precoz de la terapia antirretroviral es probablemente crucial para mejorar el pronóstico de estas enfermedades.

I. Introducción

I.IV Mejor pauta de antirretrovirales en los pacientes con una infección avanzada por el VIH

Los pacientes con una infección avanzada por el VIH o que presentan una enfermedad definitoria de SIDA tienen que empezar el TARGA según todos las guías nacionales e internacionales [3, 193]. Los expertos recomiendan iniciar el tratamiento antirretroviral en todos los adultos con infección por VIH, aumentando la fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia a medida que baja el nivel de linfocitos T CD4+ o en presencia de ciertas condiciones concurrentes. Los regímenes iniciales recomendados incluyen 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (tenofovir / emtricitabina o abacavir / lamivudina) más un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (efavirenz), un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (atazanavir o darunavir para las guías americanas, mientras en las españolas aún se recomienda además de estos dos el lopinavir como IP de primera línea), o un inhibidor de la integrasa (raltegravir). Las guías no sugieren ninguna preferencia específica en función del estado inmunológico del paciente. Pocos ensayos clínicos aleatorizados se han centrado en pacientes sin tratamiento severamente inmunodeprimidos, ya que un bajo recuento de células CD4+ o la presencia de SIDA clínico son criterios de exclusión generalizado muchos de los ensayos. Por este motivo el manejo terapéutico de estos pacientes se ha basado más en extrapolaciones desde estudios realizados en diferentes estratos de células CD4+ o en la experiencia del clínico más que en datos científicos controlados. Hasta hace pocos años ,y aun hoy en día en algunos casos, los expertos preferían utilizar un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir en el contexto clínico del paciente muy inmunodeprimido. Esto probablemente depende del hecho que en pacientes con cargas virales elevadas (com el caso de los pacientes avanzados) es necesario un período más largo para alcanzar una carga viral indetectable en plasma respecto a pacientes con cargas virales más bajas; esto hace que el virus esté expuesto durante un tiempo más largo a la presión selectiva ejercida por los fármacos, favoreciendo potencialmente la selección de variantes resistentes. Otro argumento en favor del uso de los IPs en el contexto del paciente avanzado es la mejor recuperación inmunológica de los IPs acompañados con efavirenz en algunos estudios. En el estudio de Riddler et al. [194] los pacientes que recibieron una pauta basada en lopinavir presentaron una recuperación de linfocitos CD4+ significativamente superior a las 96

I. Introducción

semanas, sin diferencias significativas a las 48 semanas, a pesar de una mejor supresión virológica en la rama de efavirenz. Por estos motivos muchos clínicos, ante la ausencia de datos controlados específicos para la población de pacientes avanzados, han preferido utilizar en este contexto los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir. Esta superioridad teórica de los inhibidores de la proteasa potenciados en términos de supresión virológica en pacientes avanzados ha sido sin embargo desmentida por datos observacionales [11, 195] y varios ensayos clínicos llevados a cabo durante la escritura de esta tesis doctoral. Además, en pacientes avanzados una pauta de antirretrovirales basada en efavirenz puede ser atractiva por simplicidad de administración (una pastilla una vez al día), hecho a tener en cuenta en pacientes con comorbilidades y también desde el punto de vista de las interacciones farmacocinéticas, ya que por ejemplo en el contexto de una tuberculosis activa una pauta basada en efavirenz garantiza un perfil favorable en términos de interacciones farmacocinéticas con los tuberculostáticos y sobre todo la rifampicina.

En el momento de empezar una pauta de antirretrovirales en un paciente avanzado hay que tener en cuenta por lo menos tres aspectos fundamentales:

1. La potencia virológica intrínseca de la pauta para que permita una rápida caída de los niveles plasmáticos de RNA del VIH;
2. La capacidad de reconstitución inmune de la pauta que permita una rápida recuperación de los niveles de los linfocitos T CD4+;
3. Las posibles interacciones farmacológicas o superposición de toxicidades con los medicamentos para tratar infecciones oportunistas concomitantes.

1. Los pacientes con una infección avanzada por el VIH sin tratamiento previo suelen presentar altos niveles plasmáticos de HIV-RNA (carga viral), a menudo más de 100.000 copias / ml. En este contexto por ejemplo las guías desaconsejan utilizar la combinación de abacavir/lamivudina ya que en algunos estudios ha demostrado una mayor tasa de fracaso virológico comparada con la combinación tenofovir/emtricitabina [196], a pesar que en otros estudios esta observación no se ha confirmado [197].

Globalmente, las diferentes combinaciones de antirretrovirales utilizadas como fármacos de primera línea se han comparado directamente en una serie de ensayos

I. Introducción

clínicos aleatorizados que han demostrado la eficacia virológica de estas pautas. Un interesante metanálisis publicado en 2011 [198] compara la eficacia virológica de las diferentes pautas de inicio en pacientes naïve. En este metanálisis se incluyen los principales ensayos que han comparado directamente las pautas de inicio en pacientes naïve: el estudio ACTG 5142 [194] que comparó eficacia de efavirenz y lopinavir, el estudio CASTLE [199, 200], que compara lopinavir y atazanavir potenciados, el estudio ARTEMIS [201], que compara lopinavir y darunavir potenciados y los estudios de Lennox et al.[202] y Markovitz et al. [203] (estudio STARTMRK) que comparan efavirenz y raltegravir. No incluido en este metanálisis pero que aquí consideraremos está también el estudio A5201 [204], una comparación entre efavirenz y atazanavir potenciado como pautas de inicio. Lo que globalmente podemos concluir de los resultados de estos estudios en términos de supresión virológica es que hasta las 24 semanas de tratamiento, un régimen basado en IP parece menos eficaz comparado con un régimen basado en efavirenz, mientras que un régimen basado en raltegravir es más eficaz en términos de supresión virológica comparado con efavirenz, por lo menos hasta la semana 12. A partir de las 40 semanas en adelante, la mayor supresión virológica con efavirenz sobre los IP potenciados comienza a disminuir. Lo mismo se puede observar para raltegravir en comparación con efavirenz. A las 48 semanas de tratamiento, el OR de supresión virológica con raltegravir en relación con efavirenz fue 1.34 (IC 95% , 0,87 a 2,07). Las OR de supresión virológica para la IP potenciados relativa a efavirenz varió de 0,68 (0,41-1,07) con lopinavir a 0,99 (0,52 a 1,84) con darunavir. El estudio A5202 [204] (no incluido en este metanálisis) detectó un tiempo hasta el fracaso virológico parecido entre efavirenz y atazanavir potenciado a la semana 96. La Figura 6 muestra la estimación de supresión virológica con las diferentes pautas de antirretrovirales. La Tabla 7 muestra las tasas de supresión virológica para los diferentes estudios que comparan tratamientos de primera línea en pacientes naïve.

I. Introducción

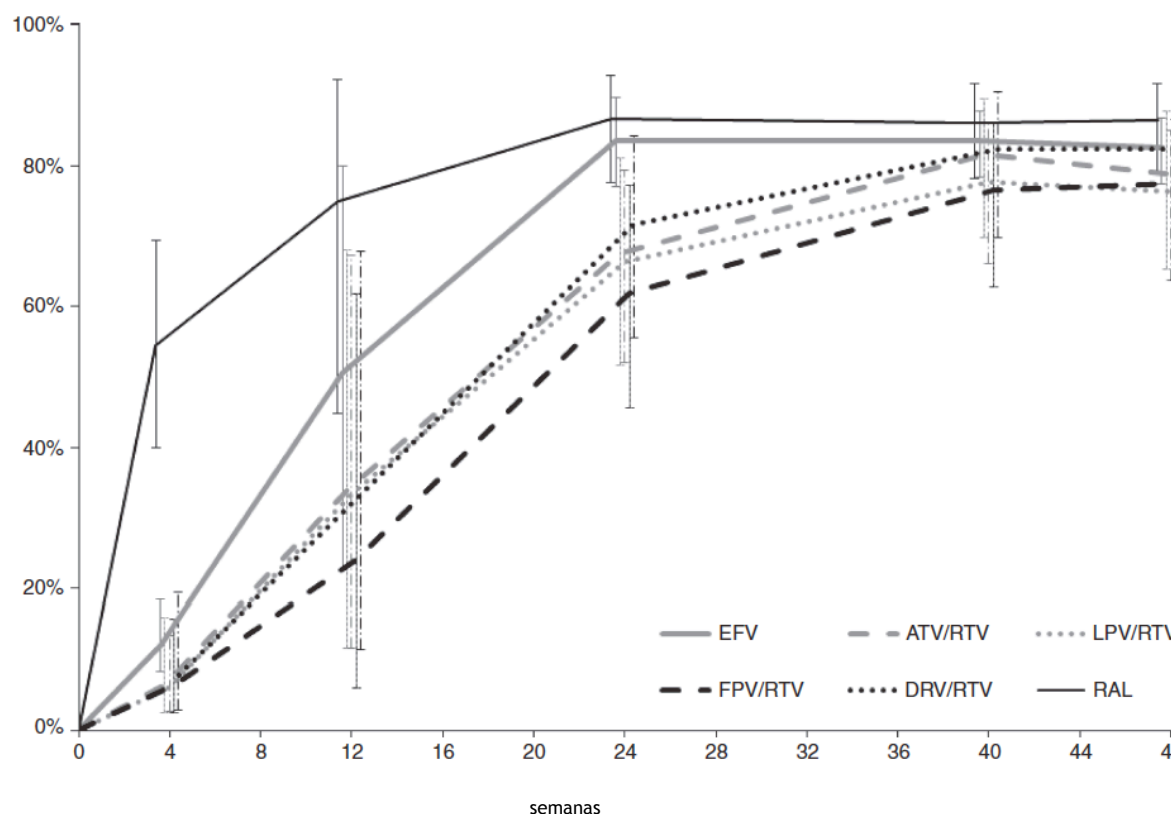


Figura 6: Probabilidad de supresión virológica (RNA del VIH inferior a 50 cp/mL) en las primeras 48 semanas de tratamiento con las diferentes pautas de inicio en pacientes naïve según el metanálisis de Vieira et al.[198]

Estudio	Tratamiento	Semana 4	Semana 12	Semana 24	Semana 48
Riddler et al ^a , 2008	LPV/r vs EFV	12/235 (5%) 24/236 (10%)	136/226 (60%) 179/224 (80%)	136/226 (60%) 179/224 (80%)	167/217(77%) 172/212 (83%)
Lennox et al ^b , 2009	RAL vs EFV	144/279 (52%) 33/282 (12%)	227/279 (81%) 169/282 (60%)	244/279 (87%) 239/282 (85%)	241/280 (86%) 230/281 (82%)
Markowitz et al ^c 2007	RAL vs EFV	31/41 (75%) 8/38 (10%)	35/41 (85%) 26/86 (68%)	38/41 (93%) 34/38 (89%)	36/41 (88%) 33/38 (87%)
Molina et al ^d , 2008	LPV/r vs ATV/r	26/443 (6%) 29/440 (7%)	192/443 (43%) 193/440 (44%)	306/443 (69%) 308/440 (70%)	337/443 (76%) 343/440 (78%)
Ortiz et al ^e , 2008	DRV/r vs LPV/r	25/343 (7%) 20/346 (6%)	161/343 (47%) 163/346 (47%)	275/343 (80%) 263/346 (76%)	288/343 (84%) 271/346 (78%)

a: ACTG 5142. b: STARTMRK. c: Merck Protocol 004. d: Castle Trial. e: Artemis Trial.

Tabla 7: Tasas de supresión virológica en los diferentes ensayos clínicos. [198]

I. Introducción

Estos estudios también analizan las tasas de respuesta virológica en los estratos de niveles basales de RNA del VIH-1 por encima de 100.000 cp/mL. En el estudio ACTG5142 [194] en el subgrupo de pacientes con más de 100.000 cp/mL de RNA del VIH-1 los que recibieron efavirenz presentaron un tiempo más largo hasta el primer fracaso virológico comparados con lopinavir ($p=0.02$). En los estudios STARTMRK [202] y Merck 004 [203] las tasas de respuesta fueron similares entre efavirenz y raltegravir en los pacientes con más de 100.000 cp/mL de RNA del VIH-1. En el estudio Castle atazanavir y lopinavir potenciados determinaron tasas de respuesta similares en el estrato por encima de 100.000 cp/mL (74% y 72%, respectivamente). Por lo contrario, en el estudio Artemis la tasa de respuesta virológica a las 48 semanas fueron significativamente superiores para darunavir potenciado comparado con lopinavir potenciado en el estrato de más de 100.000 cp/mL (79% vs 67%, $p<0.05$).

La respuesta virológica a un tratamiento antirretroviral también puede variar según los niveles basales de linfocitos T CD4+[12]; en un estudio observacional recientemente publicado [205] el hecho de tener menos de 200 linfocitos T CD4+ era un factor de riesgo independiente de fracaso virológico al año. Por esta razón las diferentes pautas de antirretrovirales deberían ser probadas en pacientes con diferentes niveles basales de linfocitos T CD4+. Los grandes ensayos clínicos randomizados que se realizan a nivel internacional suelen incluir pacientes de todos los estratos de CD4 pero por un lado en algunos casos el hecho de tener una enfermedad definitoria de SIDA puede ser un criterio de exclusión y por el otro lado no siempre se detallan los resultados obtenidos para los estratos más bajos de linfocitos T CD4+.

En el estudio A5142 [194], que comparó eficacia de efavirenz y lopinavir potenciado, la mediana de CD4 al *baseline* era de 191 céls/ μ L y un 35% de los pacientes tenía menos de 100 linfocitos T CD4+/ μ L. En el análisis multivariado el hecho de presentar un bajo recuento de CD4 en el momento basal fue un factor de riesgo independiente de fracaso virológico. Aunque como arriba mencionado el tratamiento con efavirenz se asoció de forma significativa a una menor tasa de fracaso virológico comparado con lopinavir, no hay datos específicos según el estrado de CD4 basal. En el estudio A 5202 [204] que comparó efavirenz y atazanavir potenciado como pauta de inicio, la mediana de CD4 al *baseline* era de 230 céls/ μ L y un 26% presentaba menos de 100 linfocitos T CD4+. Tampoco se reportan datos específicos de respuesta virológica

I. Introducción

para los estratos más bajos de linfocitos CD4+. En el estudio CASTLE [200] que compara lopinavir y atazanavir potenciados como fármacos en pacientes naïve la mediana de CD4 fue 205 céls/ μ L y un 12% presentaba menos de 50 céls/ μ L al baseline. La tasa de supresión virológica al año fue significativamente inferior para lopinavir potenciado en el estrato de pacientes con menos de 50 linfocitos T CD4+/ μ L al baseline (78% vs. 63%), mientras no se detectaron diferencias significativas globalmente para los estratos superiores de linfocitos T CD4+. En el estudio ARTEMIS (mediana de CD4 basales 225/ μ L), los pacientes que recibieron con menos de 200 linfocitos T CD4+/ μ L al baseline que recibieron una pauta basada en darunavir presentaban una tasa de supresión virológica a los 2 años significativamente superior a los pacientes que recibían lopinavir (tasa de respuesta 79% vs 65%, $p=0.023$)[206]. En el estudio Merck 004 566 pacientes con una mediana basal de linfocitos T CD4+ de 218 céls/ μ L (47% con menos de 200/ μ L) recibieron de forma aleatoria efavirenz o raltegravir como tercer fármaco; los pacientes con menos de 200 y menos de 50 linfocitos T CD4+/ μ L presentaron tasas de respuesta virológicas similares entre las dos ramas pero significativamente inferiores respecto a los pacientes con más de 200 linfocitos T CD4+/ μ L al baseline.

De estos estudios se puede concluir que, en pacientes muy inmunosuprimidos, efavirenz parece funcionar por lo menos tan bien como los IPs potenciados y raltegravir en varias situaciones clínicas y que los IPs potenciados de última generación (atazanavir y darunavir) parecen obtener tasas más altas de supresión virológica comparados con lopinavir.

Faltan sin embargo datos específicos de respuesta virológica que comparen IPs potenciados con efavirenz en los estratos más bajos de CD4.

I. Introducción

2. El logro de una recuperación inmunológica rápida y robusta es fundamental para el pronóstico de los pacientes que empiezan tratamiento antirretroviral en condiciones de inmunosupresión severa, ya que existe una estrecha relación entre el recuento de células CD4⁺ y la mortalidad. En un gran estudio de cohortes del ART-CC, el recuento de células CD4 en el momento de empezar el TAR (pero no el recuento basal de células CD4) estuvo fuertemente asociado con la progresión de la enfermedad en los 6 meses posteriores al comienzo TARGA [207]. El comienzo del TARGA en una fase avanzada de la infección se asocia con una disminución de la capacidad para la restauración de los recuentos de células CD4 y de las respuestas funcionales de las mismas [208-212]. Sin embargo, a pesar de las preocupaciones sobre el potencial limitado para la recuperación inmune, incluso los pacientes que inician TARGA en un estado de inmunosupresión grave pueden mostrar una gran recuperación inmunológica. La tasa de recuperación de células CD4⁺ puede variar con el tiempo, por lo general siendo más pronunciada al principio llegando en un segundo momento a una meseta. Este fenómeno es por lo general resumido en dos fases de la recuperación inmunológica: la primera fase corresponde a redistribución inmune, y la segunda de la reconstitución inmune propiamente dicha. La fase 1 de la recuperación de células CD4 está fuertemente asociado con la carga viral basal del paciente [213, 214]. El objetivo principal del tratamiento antirretroviral es la recuperación de niveles de CD4 a un nivel más seguro, que podríamos fijar por encima de las 200 células/ μ L, umbral por encima del cual, si la carga viral está suprimida en sangre periférica, la probabilidad de progresión de la enfermedad baja drásticamente. De hecho, un periodo prolongado de un recuento de células CD4⁺ por debajo de este umbral puede dar cuenta de las altas tasas la morbilidad y mortalidad observadas en aquellos pacientes con enfermedad avanzada durante los primeros meses de TARGA [210]. Datos controlados de recuperación inmunológica comparativos entre diferentes regímenes de antirretrovirales en pacientes muy avanzados escaseaban en el momento de empezar esta tesis doctoral.

I. Introducción

3. La elección del régimen de TARGA inicial puede ser aún más problemática cuando se tiene que administrar conjuntamente al tratamiento de patologías concomitantes como las infecciones oportunistas o neoplasias definitorias de SIDA. Además de la cuestión de las interacciones entre medicamentos, que pueden impedir el uso simultáneo de algunas moléculas, el riesgo de superposición de toxicidad entre fármacos y el alto número de pastillas diarias puede hacer ardua la tarea del clínico al momento de elegir el mejor tratamiento antirretroviral en estos casos. La infección oportunista más frecuente en los países occidentales es la neumonía por *Pneumocystis*, generalmente se tratan con altas dosis de cotrimoxazol (y esteroides), sin interacciones farmacológicas relevantes con agentes antirretrovirales. En opinión de algunos autores [215], sin embargo, la alta tasa de de la erupción cutánea con cotrimoxazol, que por lo general se observa en las 2 primeras semanas de tratamiento, contraindica el inicio de un TARGA basado en fármacos como nevirapina o efavirenz, que presentan el mismo efecto secundario en el mismo periodo de tiempo. Nevirapina y efavirenz causan erupción cutánea importante como causa de supresión del tratamiento con tasas de 7 y 1,7%, respectivamente, y ,en el caso de erupción sería difícil identificar si el cotrimoxazol o el tratamiento antirretroviral son los responsables del rash. Aunque menos frecuentemente, el mismo problema podría presentarse con otro fármaco usado para primera línea, el darunavir. Otra infección oportunista frecuente, la tuberculosis, plantea problemas similares, con la complejidad adjunta que la rifampicina, cuyo uso es altamente recomendado para el éxito del tratamiento antituberculoso en pacientes con infección por VIH [216], es un potente inductor del citocromo P450 y potencial interacción con los fármacos antirretrovirales y otros medicamentos concomitantes [217-220]. Los fármacos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, y especialmente efavirenz, presentan pocas interacciones con rifampicina y se puede utilizar a dosis estándar, no requiriendo aumento de dosis como unos primeros datos sugerían. Los NNRTIs de segunda generación (etravirina y rilpivirina) están contraindicados con rifampicina, así como todos los inhibidores de la proteasa. En este último caso, si es necesario su uso por problemas de resistencia o tolerancia al efavirenz, se puede sustituir la rifampicina por rifabutina. la rifabutina con IPs potenciados se puede dar a dosis reducida diarias (150 mg) o a dosis plenas (300 mg) a días intermitentes. Sin embargo, varios estudios han demostrado que las dosis intermitentes de isoniazida / rifampicina o isoniazida / rifabutina e isoniazida una vez

I. Introducción

por semana / rifapentina no debe utilizarse en pacientes con recuentos de células CD4 por debajo de 100 células / ml, debido al alto riesgo de resistencia adquirida a las rifamicinas [221, 222].

En el caso del diagnóstico de linfoma u otra enfermedad maligna, son posibles las interacciones entre IPs o NNRTs con los quimioterápicos [223]. Los IPs pueden aumentar el área bajo la curva de algunos fármacos como la vincristina, aumentando su toxicidad. Los NNRTIs pueden reducir las concentraciones y la eficacia de los quimioterápicos. Por este motivo algunos autores aconsejan utilizar los inhibidores de la integrasa (por su metabolismo por glucorunoconjugación sin la implicación del CYP450) en este contexto clínico[224].

Estudios que compararan el *outcome* de una pauta basada en efavirenz con pautas basadas en IPs potenciados en pacientes muy avanzados escaseaban en el momento de empezar esta tesis doctoral. Hasta ese momento sólo se habían realizado estudios observacionales sobre eficacia de tratamientos antirretrovirales en pacientes muy avanzados. El primero es un estudio retrospectivo de casos y controles (estudio EfaVip-2) [11] en el cual se comparó la respuesta clínica, virológica e inmunológica a un tratamiento antirretroviral basado en efavirenz (N = 92 pacientes) o basados en IPs-(N = 218 pacientes) en un cohorte de pacientes sin tratamiento antirretroviral previo con infección por VIH muy avanzada. El 56% de los pacientes había tenido anteriormente eventos C, la mediana de CD4 y la carga viral basales a fueron de 34 células / μ L y 5,54 log₁₀ copias / mL para el grupo de efavirenz y 38 células / μ L y 5,40 log₁₀ copias / mL para el grupo tratado con un IP. El tiempo hasta el fracaso virológico fue más corto con un régimen basado en IP que con un régimen basado en efavirenz (riesgo relativo ajustado [HR] = 2,19, intervalo de confianza 95%[IC]: 1,23-3,89). Después de 12 meses de tratamiento, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con efavirenz alcanzaron una carga viral <400 copias / mL (69,4 vs 45,1%, p <0.05). La probabilidad de fracaso virológico fue más alta con un IP que con EFV (HR ajustada = 2,52, IC del 95%: 1,14 5,61, p = 0,024). En cuanto a la reconstitución inmune, casi la mitad de estos pacientes severamente inmunodeprimidos que recibieron el régimen inicial tenía un recuento de células CD4 > 200 células / μ L en el mes 12, sin diferencias entre los grupos de tratamiento. No hubo diferencia en aumento medio del recuento de células CD4 en 1 año (173 vs células/ μ L 185), aunque una diferencia significativa a favor

I. Introducción

de efavirenz se observó a 24 meses (336 vs 253 células/ μ L, $P = 0,024$). Sin embargo, no hubo diferencia en el tiempo para alcanzar un recuento de células CD4 superior a las 200 células / μ L o en la incidencia de eventos oportunistas o muerte.

Otro estudio observacional, el estudio 'TEQUILA', que no se llegó a publicar, [225] es otro estudio retrospectivo no intervencionista y multicéntrico que compara la respuesta clínica, virológica e inmunológica de un TARGA basado en efavirenz ($N = 665$ pacientes) o lopinavir / ritonavir ($N = 495$) en una cohorte de pacientes sin tratamiento antirretroviral previo con una infección por VIH muy avanzada. El 60% de los pacientes había tenido anteriormente por lo menos un evento C y la mediana basal de células T CD4+ o y carga viral en plasma fue de 36 células / μ L y 5,25 log₁₀ copias / mL, respectivamente. En el análisis por intención de tratar no se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta el fracaso virológico o el tiempo para tener un CD4+ T-cell aumento por encima de 200 células/ μ L. Los abandonos debidos a la intolerancia o reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo de lopinavir / ritonavir (11% frente al 7%, $p = 0,01$). Este estudio confirmó que en los pacientes muy avanzados un TARGA basado en efavirenz presenta una eficacia similar virológica e inmunológica a lopinavir / ritonavir (Kaletra ®) con menos efectos adversos. Por lo contrario, datos de la cohorte suiza que compararon respuestas inmunológica y virológica de efavirenz comparado con lopinavir potenciado detectó una mayor recuperación de linfocitos T CD 4 para los pacientes tratados con el IP, con tasas similares de fracaso virológico [226].

Estos datos, que se contradicen en los estudios observacionales, necesitan obviamente ser confirmados en ensayos clínicos. Comparaciones directas entre efavirenz a IP postenciados en el contexto de estudios controlados realizados específicamente en pacientes con infección por VIH avanzada no se habían publicado hasta el comienzo de esta tesis doctoral. En verano de 2010 se publicaron dos ensayos clínicos randomizados que comparan seguridad y eficacia de un régimen basado en efavirenz y otro basado en IP potenciado en pacientes con una enfermedad avanzada por el VIH. Uno de estos estudios demostró la superioridad de efavirenz comparado con Lopinavir potenciado en pacientes con menos de 200 linfocitos CD4+ /mmc [227]. El otro estudio compone esta tesis doctoral y sus resultados serán ampliamente tratados en el apartado de la Discusión. Los resultados de un tercer ensayo clínico, el Advanz-3, cuyos resultados se han presentado en congresos nacionales e internacionales y está ahora pendiente de publicación también se presentarán en esta tesis.

I. Introducción

La Tabla 8 resume las ventajas e inconvenientes del uso de los IPs o los INNTI en pacientes avanzados.

Regímenes basados en IPs	Regímenes basados en INNTI
Ventajas	Ventajas
– Excelente eficacia con datos a largo plazo – Alta barrera genética – Menor carga de pastillas con los IPs de última generación – Posible dosificación una vez al día – Menores efectos secundarios de los IPs última generación – Mayor experiencia en pacientes avanzados – Mayor recuperación de linfocitos T CD4+	– Excelente eficacia con datos a largo plazo – Menor carga diaria de pastillas/mejor adherencia – Posibilidad de comprimido único – Buena tolerancia – Pocos efectos secundarios metabólicos – Efavirenz y Nevirapina se pueden coadministrar con rifampicina
Inconvenientes	Inconvenientes
– Mayor número de comprimidos respecto a los INNTI – Mayores efectos secundarios metabólicos (dislipidemia, resistencia a la insulina) – Importantes interacciones farmacocinéticas (fundamentalmente inhibición)	– Interacciones farmacocinéticas (fundamentalmente inducción) – Menor barrera genética – Resistencias que pueden afectar toda la clase – Menor experiencia en pacientes muy inmunodeprimidos o con SIDA.

Tabla 8. Ventajas e inconvenientes del uso de una pauta basada en inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la la transcriptasa inversa en pacientes avanzados.

II. Justificación del Proyecto e Hipótesis de Trabajo

II. Justificación del Proyecto e Hipótesis de Trabajo

II.1 Justificación del Proyecto

El los últimos quince años la historia natural de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado notablemente. Desde la introducción de combinaciones de fármacos antiretrovirales los pacientes con infección por el VIH han dejado de presentar infecciones oportunistas y neoplasias relacionados con el VIH y han aumentado su expectativa de vida. Sin embargo, sigue habiendo un porcentaje elevado de pacientes (hasta el 35% en España) en los cuales el diagnóstico de la infección por VIH se realiza tardíamente, muchas veces coincidiendo con el diagnóstico de SIDA.

La epidemiología de la infección por VIH se ha modificado en los países del sur de Europa, disminuyendo de forma significativa la vía de transmisión parenteral y aumentando la transmisión por vía sexual, lo que ha cambiado el patrón socio-demográfico y el espectro de las IOs diagnósticas de SIDA, reduciéndose la TB y aumentando la NPC.

En el momento de empezar esta tesis doctoral, no estaba establecido el mejor momento de empezar el TAR en pacientes diagnosticados de una enfermedad oportunista. Durante la elaboración de esta tesis doctoral se han publicado varios ensayos clínicos sobre el momento óptimo de empezar el TAR. Sin embargo estos estudios tienen varias limitaciones: la inclusión de pacientes con TB en localizaciones distintas a la pulmonar y y meníngea y con IOs diferentes de la NPC ha sido limitada y por otra parte se han realizado predominantemente en países con contextos sanitarios y epidemiológicos diferentes de los europeos como los países africanos y del sureste asiático y en Norte América. Estudios de cohorte a nivel español y europeo pueden aportar datos adicionales y ser reflejo de la práctica clínica habitual fuera de un ensayo clínico.

En la actualidad, las guías nacionales e internacionales para el tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) no han alcanzado un nivel de evidencia científica suficiente para indicar cuál es la mejor pauta de TAR para pacientes con infección por VIH-que debutan con cifras muy bajas de linfocitos T CD4+ ($<100/\mu\text{L}$) ya que los pacientes muy avanzados han sido excluidos en la mayoría de ensayos clínicos. A pesar de ello, en la práctica clínica actual la mayoría de pacientes avanzados inician tratamiento con una pauta basada en IP potenciados, que han demostrado buena

II. Justificación del Proyecto e Hipótesis de Trabajo

respuesta inmunológica y virológica en varios escenarios. Sin embargo, hay datos limitados del uso y eficacia de otras pautas que también podrían ser útiles en este contexto clínico, como la basada en efavirenz. Además, pexiste poca información con respecto al efecto del TARGA sobre la activación inmune, la inflamación, la translocación bacteriana y la coagulación en pacientes muy avanzados. Tampoco se conoce el posible impacto de una pauta basada en efavirenz respecto a una pauta basada en inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir sobre los niveles de los marcadores de translocación bacteriana y consecuentemente sobre la activación inmune. Al ser los inhibidores de la proteasa sustrato de la glicoproteína P y otras proteínas que expulsan fármacos y toxinas de los enterocitos a la circulación portal, podrían tener una menor concentración de fármacos a nivel de mucosa intestinal, favoreciendo la replicación de bajo grado del VIH a este nivel, y consecuentemente una mayor destrucción de células CD4+ asociadas a esta mucosa [228], una mayor translocación bacteriana y una mayor inflamación y activación inmune a nivel sistémico que los pacientes tratados con una pauta basada en efavirenz. Estas alteraciones biológicas podrían cambiar a medio y largo plazo la historia natural de los pacientes avanzados, dependiendo del tipo de pauta de TAR utilizada.

Por todo ello, creemos necesario conocer la prevalencia, las características clínicas, el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH diagnosticados tardíamente en nuestro entorno para conocer mejor la epidemiología actual, reducir el diagnóstico tardío y mejorar su manejo clínico y terapéutico. Es necesario conocer que grado de reconstitución inmunológica y que evolución tienen los marcadores de inflamación, translocación bacteriana y coagulación en los pacientes avanzados tratados con diferentes familias de antirretrovirales, incluyendo los IPs potenciados con ritonavir y los INNTI, para poder optimizar el tipo de TAR que deben recibir .

II. Justificación del Proyecto e Hipótesis de Trabajo

II.II Hipótesis de Trabajo

Las hipótesis de trabajo de nuestro proyecto de tesis doctoral son:

1. Que el tipo de infecciones oportunistas se ha modificado en España debido al cambio en la epidemiología de la infección por VIH, disminuyendo la TB al haber menos drogadictos intravenosos y aumentando la NPC y otras IOs al predominar la transmisión del VIH por vía sexual.
2. Que para las enfermedades oportunistas sin tratamiento específico (como criptosporidiosis o leucoencefalopatía multifocal progresiva) el TAR debería empezarse en el momento del diagnóstico, mientras en las infecciones oportunistas para los cuales existe un tratamiento específico los pacientes se beneficiarían de un tratamiento antirretroviral iniciado en las primeras dos-cuatro semanas desde el diagnóstico.
3. Que una pauta basada en efavirenz tendría una eficacia inmunológica y virológica similar a una pauta basada en IPs potenciados con ritonavir con las ventajas de una menor carga de pastillas y consecuentemente una mejor adherencia, y con menores interacciones farmacológicas.
4. Que, dadas las diferencias en la farmacodinamia a nivel intestinal entre efavirenz y los inhibidores de la proteasa, podrían haber a las 48 semanas de iniciado el TAR cambios significativos a nivel de los marcadores de translocación bacteriana, activación inmune e inflamación entre los pacientes tratados con una pauta basada en efavirenz con respecto a los pacientes tratados con una pauta basada en inhibidores de la proteasa.

II. Justificación del Proyecto e Hipótesis de Trabajo

III. Objetivos

III. Objetivos

El objetivo fundamental de nuestro proyecto de tesis doctoral es mejorar el conocimiento y el manejo clínico de la infección por VIH en su fase avanzada.

Objetivos principales

1. Conocer las características clínico-epidemiológicas de los pacientes que se diagnostican de la infección por VIH al mismo tiempo de una infección oportunista o neoplasia definitorias de SIDA, su presentación clínica, pronóstico y respuesta al tratamiento antirretroviral.
2. Establecer el mejor momento para empezar el TARGA e los pacientes naïve a los antirretrovirales cuando esté presente una infección oportunista en el momento del diagnóstico de la infección por VIH.
3. Conocer si, en pacientes con infección muy avanzada por el VIH, la reconstitución inmune y la eficacia virológica de una pauta de tratamiento antirretroviral basada en dos inhibidores nucleós(t)idos de la transcriptasa inversa más efavirenz no son inferiores a las producidas por una pauta basada en dos inhibidores nucleós(t)idos más un IP potenciado con ritonavir (Indinavir/Lopinavir/Atazanavir).

Objetivos secundarios

1. Valorar la toxicidad de los fármacos antirretrovirales en las fases avanzadas de la infección por VIH.
2. Estimar la incidencia de nuevos eventos definitorios de SIDA, SIRS y muerte en pacientes que empiezan el TARGA en una fase avanzada de la infección.
3. Analizar si existen diferencias en la activación, senescencia del sistema inmunitario y la recuperación de la capacidad de respuesta a los antígenos de los linfocitos T en pacientes avanzados tratados con diferentes pautas de antirretrovirales.

III. Objetivos

4. Estudiar el efecto del tipo de TAR(basado en efavirenz respecto a pautas basada en inhibidores de la proteasa (lopinavir y atazanavir) potenciados con ritonavir sobre los niveles de los marcadores de inflamación (PCR ultrasensible, IL-6 y TNF-alfa), translocación bacteriana (receptor soluble del CD14) y coagulación (Dímero D) en pacientes muy inmunodeprimidos.

IV. Material y Métodos

IV. Material y Métodos

IV.I Diseño del estudio

1. Para cumplir el objetivo n. 1 (prevalencia, características clínicas y respuesta al tratamiento de los pacientes que debutan con una enfermedad definitoria de SIDA) se realizó un estudio descriptivo de colaboración que ha integrado varias cohortes europeas y una canadiense ('cohorte euro-canadiense') y la cohorte PISCIS (hospitales catalanes y de baleares).
2. Para el estudio del momento óptimo para empezar el TARGA si está presente una IO o una neoplasia definitorias de SIDA en el momento del diagnóstico (objetivo n. 2) se realizaron estudios analíticos utilizando los datos derivados de la cohorte euro-canadiense de pacientes avanzados y de la cohorte PISCIS.
3. Con la finalidad de establecer la mejor combinación de antiretrovirales en pacientes avanzados en términos de reconstitución inmune (objetivo n. 3) se han diseñado dos estudios de intervención (ensayos clínicos randomizados) multicéntricos en los cuales pacientes VIH positivos naïve a los antiretrovirales con menos de 100 linfocitos T CD4⁺/μL en el momento del diagnóstico se asignaron aleatoriamente a recibir un tratamiento antiretroviral con dos fármacos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) asociados a un INNTI o a un IP farmacológicamente potenciado .

IV.II Ámbito del estudio

En los estudios multi-cohorte euro-canadiense participaron los siguientes centros:

1. Servei de Malalties Infeccioses -Hospital Clínic- IDIBAPS, Universitat de Barcelona, España.
2. Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Modena e Reggio Emilia, Italia.
3. Ian Charleston Centre, Royal Free Hospital, London, UK.
4. Clinica di Malattie Infettive, Università San Paolo, Milano, Italia.
5. Clinica di Malattie Infettive, Università Vita e Salute, Milano, Italia.
6. Istituto Nazionale per le Malattie Infettive 'L.Spallanzani'-IRCCS, Roma, Italia.
7. Southern Alberta Clinic, Calgary, Canada.
8. Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale Sant'Anna, Ferrara, Italia.

IV. Material y Métodos

El análisis estadístico de estos estudios ha sido centralizado y realizado por el Royal Free Centre for HIV Medicine, Research Department of Infection and Population Health, Royal Free & University College Medical School de Londres. Los centros de la Universitat de Barcelona y de la Clínica de Enfermedades Infecciosas de Modena asumieron el liderazgo en el diseño de los estudios, interpretación de los resultados y en la redacción de los artículos.

En los estudios derivados de la cohorte PISCIS se utilizaron los datos aportados a la cohorte de todos los centros catalanes y baleares que adhieren a la misma.

El análisis estadístico ha sido centralizado y realizado por el Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i SIDA de Catalunya (CEEISCAT).

El Hospital Clínic, que aporta alrededor del 30% de los pacientes de la cohorte, ha asumido el liderazgo en el diseño del estudio, interpretación de los resultados y redacción de los artículos.

Los centros participantes en la cohorte PISCIS son los siguientes:

1. Hospital Clínic- Idibaps, Universitat de Barcelona
2. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona
3. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet, Barcelona
4. Corporació Sanitària Parc Taulí
5. Hospital de Mataró
6. Hospital de Palamós
7. Hospital Alt Penedès de Vilafranca
8. Hospital General de Vic
9. Hospital Universitari Mutua de Terrassa
10. Hospital de Son Espases, Mallorca

Los ensayos clínicos Advanz se realizaron en los siguientes centros:

IV. Material y Métodos

1. Hospital Clínic-IDIBAPS, Universitat de Barcelona.
2. Hospital de Sant Pau, Barcelona.
3. Hospital Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona.
4. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.
5. Hospital La Paz, Madrid (sólo Avanz-1).
6. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.
7. Hospital de Donostia, San Sebastian (sólo Avanz-1).

El Hospital Clínic de Barcelona es el centro coordinador de los ensayos, realizando la introducción en la base de datos de los datos recibidos de todos los centros y su control de calidad, realizando el análisis estadístico, la interpretación de los resultados y liderando la redacción de los artículos. Asimismo el Servicio de Inmunología de la Universidad de Barcelona realizó los análisis inmunológicos especializados (marcadores moleculares de activación del sistema inmune, recuperación de respuesta antigénica - Dra Montserrat Plana y translocación bacteriana -Dr Francisco Lozano-) en las muestras enviadas por todos los centros. Las pruebas de rutina de hemograma, bioquímica, determinación de subpoblaciones linfocitarias y determinación de la carga viral del VIH serán descentralizadas y se realizarán en cada uno de los centros participantes.

IV.III Variables a incluir

Variables predictoras: se recogió información sobre las siguientes variables:

- Variables de filiación, demográficas (sexo, edad, procedencia) y factor de riesgo para la adquisición de la infección por VIH (heterosexual, homosexual/bisexual, usuario de drogas por vía endovenosa, otro/desconocido),
- Variables relacionadas con la infección por el VIH y SIDA (fecha de diagnóstico, características clínicas, virológicas, inmunológicas, fecha de muerte si procede) y su tratamiento (fármacos antiretrovirales, sus dosis, fechas de comienzo/interrupción),
- Variables relacionadas con las infecciones oportunistas y neoplasias definitorias de SIDA (tipo de infección/neoplasia, fecha de diagnóstico, fecha de comienzo del tratamiento).

IV. Material y Métodos

- Variables relacionadas con la activación del sistema inmunitario (expresión de marcadores de activación linfocitaria como el CD38) o a la recuperación de la capacidad de respuesta antigénica específica (expresada como *stimulation index*).

Variables de evaluación

Para el objetivo 1 (prevalencia, características clínicas y respuesta al tratamiento de los pacientes en fase avanzada):

- proporción de pacientes con criterios definitorios de SIDA (definición CDC) en el momento del diagnóstico (- 30 días, +30 días) de la infección por el VIH.
- tiempo entre el diagnóstico y el comienzo del tratamiento antiretroviral;
- tiempo de respuesta virológica al tratamiento antiretroviral (tiempo entre el comienzo del TARGA y la primera determinación de los niveles de RNA viral inferior a 500 copias/mL);
- tiempo de fallo virológico (para los pacientes que alcanzaron la supresión viral): tiempo hasta la primera determinación de RNA de VIH por encima de 50 copias/mL.
- Respuesta inmunológica: tiempo hasta alcanzar dos consecutivas determinaciones de linfocitos T CD4 superiores a 200/ μ L.
- Incidencias de nuevas enfermedades definitorias de SIDA.
- Proporción de muertes.

Para el objetivo 2 (momento ideal para empezar el TARGA cuando es presente una infección oportunista en el momento del diagnóstico de la infección por VIH):

- Tiempo entre diagnóstico de VIH e inicio del tratamiento antiretroviral.
- Tiempo entre diagnóstico de VIH e inicio del tratamiento de la infección oportunista.
- Incidencias de nuevas enfermedades definitorias de SIDA.
- Incidencias de muertes.
- Tiempo entre el inicio del tratamiento antiretroviral y los eventos: nueva enfermedad definitoria de SIDA/muerte.

IV. Material y Métodos

Para el objetivo 3 (mejor pauta de antirretrovirales en pacientes avanzados):

- Incremento de la mediana de CD 4 a los 12 meses (endpoint primario) con valoraciones secundarias a los 24 y 36 meses en las dos ramas de tratamiento.
- Proporción de pacientes que alcanzan el umbral de 200 linfocitos T CD4+/mmc a los 12 meses con valoraciones secundarias a los 24 y 36 meses en las dos ramas de tratamiento.
- Proporción de pacientes con unos niveles de RNA viral inferiores a 50 copias /mL a los 12, 24 y 36 meses.
- Incidencia de efectos secundarios de la medicación.
- Análisis cualitativo de la reconstitución inmunológica: decremento mediano de la proporción de linfocitos T CD8+ que expresan los marcadores de activación CD38 o HLA-DR. Decremento del porcentaje de células CD4+ y CD8+ que no expresan el marcador CD28. Recuperación de la respuesta linfoproliferativa a mitógenos (expresada como porcentaje de aumento del *stimulation index*).
- Proporción de nuevas enfermedades definitorias de SIDA.
- Proporción de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.
- Proporción de muertes.
- Decremento de los marcadores de inflamación (PCR ultrasensible, IL-6 y TNF-alfa), translocación bacteriana (receptor soluble del CD14) y coagulación (Dímero D).

IV.IV Recogida de datos

Para los estudios de cohorte los diferentes centros introdujeron los datos en una hoja de cálculo (cohorte euro-canadiense) o tablas de base de datos (cohorte PISCIS) estandarizadas y comunes a todos los centros participantes.

La cohorte euro-canadiense abarca datos entre 1997 y 2006; el último envío de datos y control de calidad se realizaron en 2007. Para la cohorte PISCIS los datos se envían cuatro veces al año al centro estadístico central, que controla la calidad de los datos y genera *queries* para los centros en caso de discrepancias. La base de datos utilizada para esta tesis se cerró en 2009 tras resolución de las queries.

IV. Material y Métodos

Para los ensayos clínicos los investigadores de los centros participantes recogieron los datos relativos a las visitas rutinarias y a los eventos adversos en los cuadernos (CRD) aprobados junto a los protocolos de los estudios. La CTU del Hospital Clínic se ha encargado de monitorizar estos estudios.

IV.V Análisis de datos

Para los estudios de cohorte: la descripción de las principales características clínico-epidemiológicas se realizó mediante frecuencias y estadísticos de tendencia central. Para su comparación entre diferentes grupos de pacientes se considerarán los estadísticos correspondientes para cada caso. La probabilidad de progresión de la enfermedad y de la mortalidad se calculó mediante el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier. Los factores asociados al riesgo de progresión o muerte se determinaron considerando modelos de regresión de Cox multivariantes.

Para los ensayos clínicos: las variables continuas serán descritas como medianas con sus rangos intercuartiles y representadas mediante Box-plot. Las variables categóricas serán representadas como valor absoluto y porcentaje del total. Las variables dicotómicas serán descritas con el test Chi-cuadrado o de Fisher, según el tamaño de la muestra. Las diferencias entre variables continuas serán valoradas por el test t de Student o de Wilcoxon, según las características de la distribución muestral. El tiempo hasta la progresión de la enfermedad y la muerte serán valorados con el método de Kaplan-Meier. La comparación entre los tiempos hasta el evento entre grupos se realizará con un test log-rank. Se realizó un análisis por intención de tratar un análisis y un análisis por protocolo.

IV.V Consideraciones éticas

Los estudios de cohorte han sido aprobados por el comité ético del Hospital Clínic de Barcelona y de cada centro participante.

Los ensayos clínicos han sido aprobados por el comité ético del Hospital Clínic de Barcelona y de cada centro participante además que por la Agencia Española del Medicamento.

IV.VI Dificultades y limitaciones del proyecto

1. Calidad de los datos y la puntualidad de la recogida en todos los centros participantes.
2. Alto coste de los ensayos clínicos, debido sobre todo a los análisis inmunológicos a realizar.
3. Posible bajo tamaño muestral para los ensayos clínicos, que pueden no alcanzar un poder estadístico suficiente para cumplir los *end-points* secundarios.
4. Los ensayos clínicos serán en abierto.
5. Dificultades en la estandarización del diagnóstico del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune y en la valoración de su incidencia.

V. Resultados

V.Resultados

Partiendo de las hipótesis de trabajo, el análisis de los datos se llevó a cabo mediante la elaboración de 5 trabajos diferentes, que tratan de dar respuesta a los objetivos planteados. La exposición de los resultados se estructurará en 5 partes, correspondientes a cada uno de los trabajos.

Trabajo 1:

Estudio de cohortes retrospectivo que describe las características clínico-epidemiológicas de los pacientes que se diagnostican de una enfermedad definitoria de SIDA en el mismo momento del diagnóstico de la infección por VIH.

Artículo:

Mussini C, Manzardo C, Johnson M, Monforte Ad, Uberti-Foppa C, Antinori A, Gill MJ, Sighinolfi L, Borghi V, Lazzarin A, Miró JM, Sabin C; Late Presenter Investigators. **Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis.** *AIDS*. 2008 Nov 30;22(18):2461-9.

Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis

Cristina Mussini^a, Christian Manzardo^b, Margaret Johnson^c, Antonella d'Arminio Monforte^d, Caterina Uberti-Foppa^e, Andrea Antinori^f, M. John Gill^g, Laura Sighinolfi^h, Vanni Borghi^a, Adriano Lazzarin^e, José M. Miró^b and Caroline Sabinⁱ, on behalf of the Late Presenter Investigators*

Objective: Many patients infected with HIV still present with an AIDS diagnosis. The aim of this study was to evaluate the virological, immunological and clinical outcomes of HAART in these patients.

Design: The present study was a multi-cohort study. All patients with an AIDS diagnosis between 30 days before and 14 days after HIV diagnosis, recruited between 1997 and 2004 from eight hospital cohorts, were evaluated.

Results: A total of 760 patients were included [268 (35.3%) had pneumocystis and 168 (22.1%) tuberculosis]. Six hundred and twenty-four patients (82.1%) started HAART a median of 31 days after HIV diagnosis. One hundred and fifty-three patients started a nonnucleoside transcriptase inhibitor-based regimen (20.1%), 409 a protease inhibitor-based regimen (53.8%) and 62 other regimens (8.2%). In adjusted analyses, HAART was started sooner in more recent years, in patients with lower CD4 cell count and in those with Kaposi's sarcoma, whereas it was started later in those with tuberculosis. Five hundred and five patients (89%) attained a viral load of less than 500 copies/ml. The factors associated with a better virological response were later calendar year, lower initial viral load and cytomegalovirus disease. Virological rebound was more common in those receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimens, in those with tuberculosis and in earlier calendar years. One hundred and twenty-five (16%) patients died; 61 had received HAART (48.6%). Mortality was more likely in those who were older, those with a higher viral load at diagnosis, those with nonsexual HIV risks and those with lower CD4 cell count and haemoglobin levels over follow-up.

Conclusion: Virological suppression was achieved in most AIDS patients, though mortality remains high in these individuals.

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2008, **22**:2461–2469

Keywords: AIDS, AIDS presenters, opportunistic infections, prognosis

^aClinic of Infectious and Tropical Diseases, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, and Azienda Policlinico, Modena, Italy, ^bHospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ^cIan Charleson Centre, Royal Free Hospital, London, UK, ^dClinic of Infectious Diseases, San Paolo University Hospital, ^eClinic of Infectious Diseases, Università Vita e Salute, Milan, ^fNational Institute for Infectious Diseases 'L. Spallanzani', IRCCS, Rome, Italy, ^gSouthern Alberta Clinic, Calgary, Canada, ^hDepartment of Infectious Diseases, S. Anna Hospital, Ferrara, Italy, and ⁱRoyal Free Centre for HIV Medicine, Research Department of Infection and Population Health, Division of Population Health, Royal Free & University College Medical School, London, UK.

Correspondence to Dr Cristina Mussini, Clinic of Infectious and Tropical Diseases, Azienda Policlinico, University of Modena and Reggio Emilia, Via del Pozzo 71, 41100 Modena, Italy.

Tel: +39 059 422 4119; fax: +39 059 422 2604; e-mail: crimuss@unimo.it

*A full list of all study contributors is provided in the Acknowledgements.

Received: 19 June 2008; revised: 28 July 2008; accepted: 6 August 2008.

DOI:10.1097/QAD.0b013e328314b5f1

Introduction

At the beginning of the HAART era, optimism about the effectiveness of prevention campaigns and the efficacy of the new drugs meant that many believed that clinical AIDS events would cease to occur. Unfortunately, this scenario did not materialize and even now, after more than 10 years of successful HAART [1], many patients infected with HIV present with an AIDS diagnosis each year; a substantial proportion of these events are among those newly diagnosed with HIV [2–7]. Late presentation with AIDS may be a consequence of denial or ignorance of HIV risk exposure [7,8]. These patients often present a real challenge due to their advanced clinical status and the psychological implications of dealing with an HIV and AIDS diagnosis at the same time. Unfortunately, little is known about the clinical presentation of these patients, their prognosis or responses to antiretroviral treatment [3,4]. In an attempt to answer some of these questions, we pooled information from eight clinical cohorts in four countries on patients who presented with a clinical AIDS event at the time of HIV diagnosis.

Patients and methods

We pooled data on patients newly diagnosed with HIV presenting with a clinical AIDS event from 1997–2004 from the following cohorts: Clinic of Infectious Diseases Modena, Italy; Department of Infectious Diseases, Ferrara, Italy; Clinic of Infectious Diseases, Milan, Italy; Infectious Disease Department, San Raffaele Hospital, Milan (HSR), Italy; INMI Spallanzani, Rome, Italy; Infectious Diseases Service, Hospital Clinic – IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain; the Ian Charleson Centre, Royal Free Hospital, London, UK; Southern Alberta Clinic Calgary, Canada. Eligible patients from each cohort were those who had an AIDS diagnosis [defined using the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria [9]] from 30 days prior to until 14 days after their first positive HIV test. All AIDS events occurring during this period were considered to be events that occurred ‘at the time of diagnosis’; any AIDS event that occurred more than 14 days after HIV diagnosis was considered to be a ‘subsequent’ event.

Datasets were requested in a common format and included information on patient’s demographics (date of birth, sex and risk group), clinical events (dates and type of all AIDS events, date of death and date of HIV diagnosis), laboratory measurements at diagnosis and over follow-up (CD4 cell counts and percentages, CD8 cell counts and percentages, HIV RNA levels and haemoglobin) and information on antiretroviral use (dates of starting and stopping all antiretroviral drugs).

Statistical analyses

We considered the time from HIV diagnosis to initiation of antiretroviral treatment using standard survival methods. For those not starting treatment, follow-up was censored at death or on the date of last clinic visit. Factors associated with earlier or later initiation of antiretroviral treatment were identified using multi-variable Cox regression analyses using a backward selection procedure (PROC PHREG, SAS version 9.1; SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). Factors considered in these analyses included the patient’s sex, age and risk group, the year of HIV diagnosis, CD4 cell count, HIV RNA and haemoglobin at HIV diagnosis and the specific AIDS conditions that the patient had been diagnosed with. All analyses also adjusted for clinic cohort.

Virological response to therapy was defined in two ways. First, initial response was defined as the time until the first HIV RNA level measured of 500 copies/ml or less; patients who started treatment but who did not achieve an HIV RNA level below this level were censored at the time of death or last clinic visit, as described above. Second, among those with an initial response, virological rebound was defined as the time until the first HIV RNA measurement of more than 500 copies/ml, with follow-up censored as above in those who maintained a suppressed viral load. A threshold of 500 copies/ml was used, as patients were included from a time when ultrasensitive viral load testing was not routinely performed. Factors considered for association with virological response were the same as those listed above.

CD4 cell counts in the first year after start of HAART were summarized by calculating the median values for each individual measured in the periods 0–3, 4–6, 7–9 and 10–12 months after starting HAART. Immunological response to therapy was defined as the time until the first of two consecutive CD4 cell counts of more than 200 cells/ μ l. Factors associated with an immunological response were identified using Cox regression models as described above. Fifty-seven patients whose CD4 cell count prior to starting HAART was more than 200 cells/ μ l were excluded from these analyses. Factors associated with mortality were also identified using Cox regression analyses. For these analyses, we considered two sets of variables. The first included only variables available at HIV diagnosis (fixed covariate model), including age, sex, risk group, year of diagnosis and the CD4, HIV RNA and haemoglobin levels at diagnosis. The second (time-updated model) replaced the CD4, HIV RNA and haemoglobin levels at diagnosis with their values over follow-up. We did not incorporate use of treatment into this time-updated model as any impact of treatment is expected to act primarily through changes in the CD4 cell count and HIV RNA level, and as the interpretation of such models that include treatment is complicated by the presence of time-varying confounding.

Results

Seven hundred and sixty patients met the eligibility criteria for this study (Table 1). Overall, patients were followed up for a median of 1.8 years (range 1 day to 8.8 years); 125 (16%) patients died. As expected, given the HIV epidemics in these four countries, there were some differences in the characteristics of patients from the different clinics. For example, the proportion of patients who were male ranged from 66% in London to 93% in Calgary, whereas the proportion that were injection drug users (IDUs) ranged from only 1.5% in London to 30% in Barcelona. The median age of patients at the time of diagnosis did not vary greatly by cohort, though it was slightly higher (medians of 44–45 years) in the Ferrara and Rome clinics compared with other clinics (medians of 36–39 years). The median CD4 cell count was highest in HSR (median of 100 cells/ μ l) and lowest in Calgary (20 cells/ μ l), whereas the HIV RNA level at diagnosis was lowest in HSR (4.3 log₁₀ copies/ml) and highest in London (5.5 log₁₀ copies/ml).

Use of antiretroviral treatment

Six hundred and twenty-four patients (82%) started treatment. At the start of treatment, the median CD4 lymphocyte count was 41 cells/ μ l (range 0, 1584), whereas the median HIV RNA was 5.3 log₁₀ copies/ml (range 1.6, 6.4). Four hundred and nine (66%) patients started a protease-inhibitor-based regimen, 153 (25%) patients a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based regimen and 62 (10%) patients a regimen containing nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) only or a combination of the three drug classes. The most common drugs started being lamivudine (85% of those starting HAART), zidovudine (57%), stavudine (37%), indinavir (28%), ritonavir (23%), efavirenz (20%), nelfinavir (18%) and lopinavir (13%). Treatment combinations varied by clinic, with NNRTI-based regimens being used relatively more frequently in the Calgary, London and Barcelona clinics (56, 42 and 32%, respectively) compared with other clinics (ranging from 8 to 16%) and protease-inhibitor-based regimens being used relatively more frequently in the clinics from Modena, Ferrara, Milan, Rome and HSR (83, 79, 76, 76 and 72%, respectively).

Treatment was started a median of 31 days [95% confidence interval (CI): 30, 34 days] after HIV diagnosis. A quarter of patients (25%) started treatment within the first 2 weeks after HIV diagnosis, 20% started between 2–4 weeks after diagnosis and 21% started within the second month after diagnosis. In unadjusted analyses (Table 2), treatment was initiated sooner in those diagnosed in 2004 (compared with those diagnosed between 1999 and 2003), in those who were older and in those with Kaposi's sarcoma at the time of HIV diagnosis, whereas treatment was started later in those with an IDU risk for infection, in those diagnosed in 1998 or earlier, in

those with a higher CD4 cell count at the time of HIV diagnosis and in those with tuberculosis (TB). There were differences between the clinics in the timing of initiation of HAART (data not shown), but no differences by sex, HIV RNA or haemoglobin levels at diagnosis or between the other types of AIDS events. After adjustment, the differences in treatment initiation by calendar year, CD4 cell count, Kaposi's sarcoma and TB remained statistically significant.

Prognosis

Information on subsequent AIDS events was available from five cohorts (584 patients). Over follow-up, 110 (19%) patients developed a new AIDS event. In total, there were 152 new AIDS events [TB: 38; cytomegalovirus (CMV): 34; Candida: 16; lymphoma: 11; *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP): 16; Kaposi's sarcoma: 9; toxoplasmosis: 5 and other: 23].

Of the 125 patients who died, 102 (82%) were men, the median (range) age at death was 46 (25–78) years and 22 (18%) were IDUs, 15 (12%) were homosexual, 45 (36%) were heterosexual and the remaining 43 (34%) patients had another/unknown risk for infection. Prior to death (and after the first 14 days after diagnosis), 28 (22%) patients had at least one new AIDS diagnosis. CD4 cell counts in the patients who died were 33 (0–522) and 28 (0–730) cells/ μ l at diagnosis and death, respectively; viral loads were 5.4 (1.9–6.7) and 4.6 (1.6–6.4) log₁₀ copies/ml, respectively. Among those who did not receive treatment, there were 64 deaths, occurring at a median (range) of 21 (0, 1409) days after diagnosis. Among those who did receive treatment, there were 61 deaths, occurring at a median (range) of 372 (0, 2051) days after diagnosis.

Of the baseline factors (Model a, Table 3), only older age and a higher viral load at diagnosis were significantly associated with mortality. When considering factors that changed over follow-up (model b, Table 3), the factors independently associated with a higher risk of mortality were IDU and other risk group, older age at diagnosis and lower CD4 cell counts and haemoglobin levels over follow-up.

Virological response to therapy

Overall, 505 (89%) of the 624 patients starting antiretroviral therapy (ART) experienced at least one viral load of 500 copies/ml or less, a median of 90 (95% CI 83–99) days after starting treatment (Fig. 1). In univariable analyses, there was some evidence that initial virological response was associated with risk group and initial HAART regimen. However, in multivariable analyses (Table 4), after adjusting for clinic, the only factors that were significantly associated with a better initial response to therapy were later calendar year, a lower viral load at the start of therapy and a diagnosis of CMV (compared with other AIDS events).

Table 1. Characteristics of 760 patients presenting with AIDS at the time of HIV diagnosis (table entries are *n* (%) or median (range) as appropriate).

	Total	Modena	Ferrara	Barcelona	London	Milan	Rome	HSR	Calgary
<i>N</i> (% of total cohort)	760 (100.0)	58 (7.6)	23 (3.0)	175 (23.0)	132 (17.4)	149 (19.6)	73 (9.6)	95 (12.5)	55 (7.2)
Male sex	590 (77.7)	48 (82.8)	19 (82.6)	129 (74.1)	87 (65.9)	124 (83.2)	55 (75.3)	77 (81.1)	51 (92.7)
Risk group									
IDU	89 (11.7)	5 (8.6)	2 (8.7)	53 (30.3)	2 (1.5)	–	10 (13.7)	5 (5.3)	12 (21.8)
Homosexual	143 (18.8)	8 (13.8)	3 (13.0)	40 (22.9)	42 (31.8)	–	12 (16.4)	14 (14.7)	24 (43.6)
Heterosexual	274 (36.1)	43 (74.1)	16 (69.6)	60 (34.3)	76 (57.6)	–	39 (53.4)	25 (26.3)	15 (27.3)
Other/not known	254 (33.4)	2 (3.5)	2 (8.7)	22 (12.6)	12 (9.1)	149 (100.0)	12 (16.4)	51 (53.7)	4 (7.3)
Days from first AIDS event to time of HIV diagnosis	0 (–31, 14)	0 (–27, 14)	0 (–8, 14)	0 (–31, 14)	0 (–30, 13)	0 (–30, 14)	0 (–28, 14)	0 (–31, 14)	0 (–31, 13)
Age (years)	39 (4, 78)	39 (22, 78)	45 (24, 77)	38 (22, 70)	38 (21, 68)	38 (4, 74)	44 (31, 64)	36 (22, 78)	39 (27, 67)
CD4 cell count (cells/ μ l)	42 (0, 1584)	32 (3, 1584)	31 (1, 63)	64 (0, 576)	31 (0, 788)	38 (1, 1265)	44 (2, 655)	100 (3, 950)	20 (2, 541)
HIV RNA (log ₁₀ copies/ml)	5.2 (1.6, 6.7)	5.2 (3.1, 5.9)	5.0 (4.6, 5.6)	5.4 (2.3, 6.2)	5.5 (2.6, 5.9)	5.1 (1.7, 6.5)	4.5 (1.6, 6.7)	4.3 (1.7, 6.1)	4.8 (1.6, 6.4)
AIDS events at diagnosis ^a									
PCP	268 (35.3)	16 (27.6)	11 (47.8)	53 (30.3)	49 (37.1)	46 (30.9)	34 (46.6)	25 (26.3)	34 (61.8)
Candida	94 (12.4)	4 (6.9)	3 (13.0)	19 (10.9)	11 (8.3)	24 (16.1)	7 (9.6)	12 (12.6)	14 (25.5)
CMV	51 (6.7)	1 (1.7)	1 (4.4)	6 (3.4)	14 (0.6)	6 (4.0)	2 (2.7)	13 (13.7)	8 (14.6)
Toxoplasmosis	65 (8.6)	5 (8.6)	2 (8.7)	20 (11.4)	7 (5.3)	21 (14.1)	2 (2.7)	8 (8.4)	–
TB	168 (22.1)	12 (20.7)	1 (4.4)	58 (33.1)	45 (34.1)	23 (15.4)	13 (17.8)	12 (12.6)	4 (7.3)
Lymphoma	28 (3.7)	6 (10.3)	1 (4.4)	–	4 (3.0)	7 (4.7)	1 (1.4)	6 (6.3)	3 (5.5)
Kaposi's sarcoma	65 (8.6)	3 (5.2)	1 (4.4)	7 (4.0)	13 (9.9)	18 (12.1)	9 (12.3)	11 (11.6)	3 (5.5)
Other	115 (15.1)	8 (13.8)	2 (8.7)	27 (15.4)	15 (11.4)	25 (16.8)	10 (13.7)	21 (22.1)	7 (12.7)
Patients starting ART	624 (82.1)	52 (89.7)	14 (60.9)	120 (68.6)	122 (92.4)	120 (80.5)	67 (91.8)	81 (85.3)	48 (87.3)
Median time (days) between HIV diagnosis and start of ART ^b	31	16	30	38	31	32	21	33	48
Initial HAART regimen									
NNRTI-based	153 (20.1)	5 (9.6)	2 (14.3)	38 (31.7)	51 (41.8)	10 (8.3)	11 (16.4)	9 (11.1)	27 (56.3)
PI-based	409 (53.8)	43 (82.7)	11 (78.6)	75 (62.5)	61 (50.0)	91 (75.8)	51 (76.1)	58 (71.6)	19 (39.6)
Other	62 (8.2)	4 (7.7)	1 (7.1)	7 (5.8)	10 (8.2)	19 (15.8)	5 (7.5)	14 (17.3)	2 (4.2)
Number of deaths	125 (16.4)	8 (13.8)	10 (43.5)	23 (13.1)	15 (11.4)	28 (18.8)	18 (24.7)	11 (11.6)	12 (21.8)

ART, antiretroviral therapy; CMV, cytomegalovirus; HSR, San Raffaele Hospital, Milan; IDU, injection drug user; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PCP, *Pneumocystis carinii* pneumonia; PI, protease inhibitor; TB, tuberculosis.

^aOne hundred and forty-four patients had more than one AIDS event at the time of HIV diagnosis, including patients who had multiple 'other' events.

^bKaplan–Meier estimate.

Table 2. Factors associated with initiation of treatment obtained from a Cox regression analysis, with patient follow-up censored at death or last follow-up.

Factor	Unadjusted			Adjusted		
	Relative hazard	95% CI	P	Relative hazard	95% CI	P
Female sex	0.92	0.75–1.11	0.37			
Risk group						
IDU	0.59	0.44–0.79	0.0003			
Homosexual	1.11	0.89–1.38	0.36			
Heterosexual	1	–	–			
Other/not known	0.86	0.71–1.04	0.12			
Year of diagnosis						
≤1998	0.72	0.61–0.86	0.0002	0.72	0.60–0.86	0.0003
1999–2003	1	–	–	1	–	–
2004	1.73	1.18–2.53	0.005	1.74	1.16–2.60	0.007
Age at HIV diagnosis (/5 years older)	1.05	1.01–1.08	0.02			
CD4 cell count at HIV diagnosis (per 50 cells higher)	0.93	0.91–0.96	0.0001	0.94	0.91–0.97	0.0001
HIV RNA at HIV diagnosis (per log ₁₀ copies/ml higher)	1.05	0.98–1.13	0.13			
Haemoglobin at HIV diagnosis (per mg/dl higher)	0.99	0.94–1.03	0.57			
AIDS events at HIV diagnosis						
PCP	1.07	0.87–1.32	0.53			
Candida	0.98	0.78–1.25	0.89			
CMV	1.32	0.95–1.83	0.10			
Toxoplasmosis	0.93	0.66–1.31	0.68			
TB	0.67	0.52–0.85	0.0009	0.65	0.53–0.80	0.0001
Lymphoma	0.94	0.60–1.46	0.78			
Kaposi's sarcoma	1.79	1.35–2.36	0.0001	1.88	1.42–2.49	0.0001
Other	0.99	0.76–1.28	0.91			

The adjusted model is also adjusted for clinical cohort. CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; IDU, injection drug user; PCP, *Pneumocystis carinii* pneumonia; TB, tuberculosis.

Of the 505 patients who experienced an initial response to therapy, 186 (37%) experienced a viral rebound of more than 500 copies/ml over follow-up, a median of 3.8 years after their initial response. Factors independently associated with an increased risk of viral rebound were treatment with a NRTI-based regimen, a diagnosis of TB at the time of AIDS (compared with other AIDS events) and initiation of treatment in or before 1999, whereas those who were initially treated with a protease inhibitor, those who were older and those who started treatment in 2003 or 2004 were less likely to experience viral rebound.

Immunological response to therapy

Overall, median CD4 cell counts increased from 111 cells/ μ l in the first 3 months of HAART to 157, 190 and 221 cells/ μ l in months 4–6, 7–9 and 10–12, corresponding to median increases from pretherapy levels of 41, 93, 120 and 147 cells/ μ l, respectively (Fig. 2). Among those who achieved a viral load of less than 500 copies/ml within the first 6 months after starting HAART and maintained this for at least a year from initial response, the respective CD4 cell count increases were 49, 90, 120 and 148 cells/ μ l. Of the 567 individuals whose

Table 3. Factors associated with mortality over follow-up identified from multivariable Cox proportional hazards regression models.

Factor	Relative hazard	95% CI	P
Model a – baseline factors			
Age at diagnosis (per 10 years older)	1.43	1.28–1.61	0.0001
Viral load at diagnosis (per log ₁₀ higher)	1.58	1.18–2.13	0.002
Model b – factors over follow-up			
Risk group			
Homo/bisexual or heterosexual	1	–	–
Injection drug user	5.36	1.07–26.72	0.04
Other/not known	2.79	1.12–6.97	0.03
Age at diagnosis (per 10 years older)	1.47	1.31–1.65	0.0001
CD4 cell count over follow-up (per 50 cells/ μ l higher)	0.57	0.46–0.76	0.0001
Haemoglobin over follow-up (per mg/l higher)	0.61	0.52–0.71	0.0001

All analyses were also adjusted for clinic cohort. CI, confidence interval.

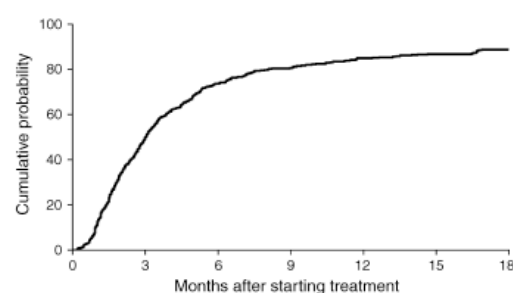


Fig. 1. Kaplan-Meier plot showing cumulative time to initial viral load of less than 500 copies/ml.

pre-HAART CD4 cell count was less than 200 cells/ μ l, CD4 cell counts were increased above 200 cells/ μ l on two consecutive occasions in 331 (58%), a median of 421 (95% CI 374–511) days after starting HAART. The only factors that were independently associated with a more rapid increase in CD4 cell count were a higher pretreatment level (adjusted relative hazard 1.57 per 50 cells/ μ l higher, 95% CI 1.32–1.86, $P=0.0001$) and a higher pretreatment viral load (adjusted relative hazard 1.28 per $\log_{10}$ copies/ml higher, 95% CI 1.02–1.59, $P=0.03$).

Discussion

To our knowledge, this is the largest collaborative study (aside from surveillance studies) of outcomes among individuals diagnosed with HIV at the same time as a clinical AIDS diagnosis. The large size and geographic

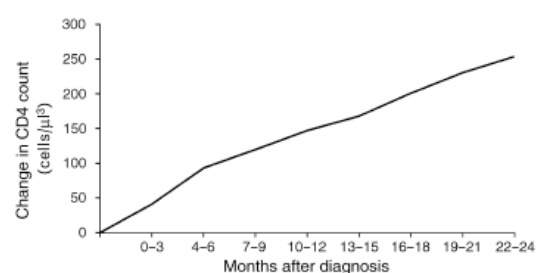


Fig. 2. Median change in CD4 lymphocyte count from pre-HAART levels in first 2 years after starting HAART.

diversity of participating clinics has allowed us to describe the heterogeneity between these patients, in terms of their demographic characteristics, stage of HIV infection at diagnosis, approaches and subsequent response to treatment. The heterogeneity in patients' characteristics is largely a consequence of the characteristics of the HIV epidemics in different countries but may also reflect local prevention campaigns that have targeted specific groups and differences in the ease of accessing an HIV test in different countries.

The wide variability in the time to initiation of HAART in this group is not surprising given lack of data from randomized studies to support any guidelines for the management. On one hand, there is an urgent need to start antiretroviral treatment as rapidly as possible to prevent the development of subsequent AIDS events in this high-risk group. On the other hand, a short delay in initiation of treatment, to allow clinicians to treat the opportunistic infection and obtain a more accurate

Table 4. Factors associated with (a) an initial viral response, and (b) viral rebound obtained from multivariable Cox proportional hazards regression models.

	Relative hazard	95% CI	P
a) Initial viral response			
Year of starting HAART			
Early (≤ 1999)	0.61	0.48–0.76	0.0001
Mid (2000–2002)	1	–	–
Recent (2003/2004)	1.47	1.04–2.07	0.03
Viral load at start of treatment (per $\log_{10}$ copies/ml higher)	0.84	0.75–0.95	0.004
CMV as initial AIDS diagnosis	1.69	1.13–2.53	0.01
b) Viral rebound			
Year of starting HAART			
Early (≤ 1999)	1.68	1.20–2.36	0.003
Mid (2000–2002)	1	–	–
Recent (2003/2004)	0.32	0.11–0.89	0.03
TB as initial AIDS diagnosis	1.73	1.24–2.42	0.001
Age at start of treatment (per 10 years older)	0.74	0.62–0.88	0.0006
Initial regimen			
PI-based	0.56	0.34–0.91	0.02
NNRTI-based	1	–	–
Other	1.64	1.03–2.62	0.04

All analyses were also adjusted for clinic cohort. CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; TB, tuberculosis.

assessment of prognosis, may be beneficial. Thus, a balance has to be reached between the immediate clinical benefits of starting HAART, the possibility that concomitant illnesses (particularly gastrointestinal conditions) may limit the effectiveness of HAART or of treatment for opportunistic infections [9], and the possible detrimental effects of multiple medications (particularly relating to drug–drug interactions and sub-optimal adherence) on the responses to both anti-opportunistic medications and HAART.

Recently, a randomized trial was conducted to compare immediate HAART (given within 14 days of the start of treatment for acute opportunistic infections) with deferred ART (started once any acute opportunistic infections had been treated). Preliminary results showed no significant difference between the strategies for the primary combined clinical/virological endpoint, though by 48 weeks, patients in the immediate arm were less likely to have experienced clinical progression (AIDS or death) and had experienced greater CD4 cell count increases, leading the authors to conclude that consideration should be given to early use of ART in these patients [10]. Further analyses of the timing of HAART and possible implications of this in this patient group are currently underway.

The type of opportunistic infection determined the rate of initiation of HAART in our study – in particular, patients with Kaposi's sarcoma (which may respond positively to HAART alone) tended to start treatment soon after diagnosis [11], whereas those with TB tended to start treatment later. The latter finding may reflect the real possibility of immune reconstitution disease in those patients starting HAART with untreated TB [12,13] as well as the possible effect of TB itself on the CD4 cell count [14] and also concerns about overlapping drug side effects. Thus, it is likely that clinicians will prefer to treat TB first before initiating HAART in these patients.

The variation in initial HAART regimens reflects the different clinical presentation of the patients and the absence of guidelines on when and with which antiretroviral regimen such patients should be treated. The choice of nucleoside backbone in these patients reflects not only the availability of these drugs in different years, but also decisions surrounding the penetration of some NRTIs into the central nervous system [15]. There are some data from randomized controlled trials [16,17] that protease inhibitors may have a more potent effect on immune reconstitution than NNRTIs among individuals with low CD4 cell counts even if in the ACTG 5142 study [18], 35% of patients had less than 100 CD4 cell count at baseline and there is no clear difference regarding immunological reconstitution between the two arms at 48 weeks (efavirenz vs. lopinavir) and among patients with HIV-1 RNA levels of 100 000 copies per ml or more at screening.

On the contrary, the use of a NNRTI as the 'third' drug may have been favoured because of a lower pill burden (particularly among individuals receiving treatment for their AIDS event), or because of the reduced chance of drug–drug interactions with TB treatment [19,20].

Although this study was retrospective, the immunological and virological responses to HAART seen in these patients did not differ greatly from those reported in patients with similar CD4 cell counts without a concomitant AIDS event [21]. Indeed, the vast majority of patients in this study (almost 90%) attained a viral load of less than 500 copies/ml and experienced an increase in CD4+ lymphocytes. In line with other studies [3,22], virological response to treatment was improved among patients starting treatment in more recent years, possibly as a result of the use of more potent antiretroviral regimens, greater understanding of drug–drug interactions, improved toxicity management and adherence support, the use of resistance testing and other improvements in clinical care. Information on the treatment for opportunistic infections was not collected, but it is possible that foscarnet, used to treat CMV, may have some direct anti-HIV activity [23] that may explain why a diagnosis of CMV was associated with virological success. In these patients who already have a high pill burden, the use of triple NRTI regimens with their reduced pill burden and lack of drug–drug interactions may have been favoured. However, our data, as well as that from other studies [24], suggest that this combination is associated with a higher risk of viral rebound.

Around 19% of patients followed up in the five cohorts who provided follow-up clinical data developed a new opportunistic infection during follow-up. This finding, in line with a previous report [3], confirms that despite a good response to HAART, these patients do remain at high risk of clinical progression and should be monitored carefully [3]. On the contrary, a limitation of our study is that we did not collect data on immune reconstitution syndrome (IRIS); some of the opportunistic infections seen in this cohort may be a consequence of IRIS or, alternatively, may reflect preexisting infections that were simply unmasked by the use of HAART. Thus, our event rate may be overestimated in the first few months after initiation of HAART.

The importance of early diagnosis of HIV infection is well recognized. In addition to the public health implications for prevention of transmission to sexual partners, early diagnosis allows steps to be taken to prevent the development of opportunistic infections. Furthermore, with current trends favouring earlier treatment [25], treatment can only be initiated once patients have been diagnosed with HIV. Our study highlights the fact that patients who present for the first time with an AIDS event are likely to remain a clinical problem for the foreseeable

future and deaths remain common in this group. Steps to encourage earlier HIV testing among all risk groups and to increase clinician awareness of the possibility of an AIDS diagnosis among individuals who are not perceived to be at risk of HIV infection are required.

Acknowledgements

C. Mussini takes overall responsibility for the study. J.M.M., C. Manzardo, M.J., A.d'A.M., C.U.-F., A.A., M.J.G., L.S., V.B. and A.L. all contributed to discussions on the design and analysis of the study, identified eligible patients for inclusion, extracted datasets in a common format and commented on initial study results and early article drafts. C.S. performed all statistical analyses. C. Mussini drafted the initial article with input from C.S. and J.M.M.; all authors commented on and approved the final article. A full listing of all contributors to the study is provided below.

Financial support: Partially supported by Istituto Superiore di Sanità, VI Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS 2006, Italy, Projects: 'Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS' - Grant: 40G.43 (Mussini), 'Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV' - Grant 30G.3 (Antinori), by the 'Fundación Máximo Soriano Jiménez' (Barcelona, Spain) and the 'Red Temática Cooperativa de Grupos de Investigación en Sida del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS),' and grant ISCIII-RETIC RD06/006 from the Instituto de Salud Carlos III, Madrid (Spain)(Manzardo, Miro). J.M.M. was a recipient of a Research Grant from the 'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)' and the 'Conselleria de Salut de la Generalitat de Catalunya, Barcelona (Spain)'.

There are no conflicts of interests.

Late presenters investigators

Clinic of Infectious Diseases, Modena (Italy)

F. Prati, F. Sabbatini, R. Esposito.

Hosp. Clinic of Barcelona (Spain)

F. García, J.L. Blanco, E. Martínez, J. Mallolas, E. de Lazzari and J.M. Gatell.

Royal Free Centre for HIV Medicine, London (UK)

Clinical: S. Bhagani, P. Byrne, A. Carroll, Z. Cuthbertson, A. Dunleavy, A.M. Geretti, B. Heelan, M. Johnson, S. Kinloch-de Loes, M. Lipman, S. Madge, N. Marshall, D. Nair, G. Nebbia, B. Prinz, L. Swaden, M. Tyrer, M. Youle

Data management: C. Chaloner, H. Grabowska, J. Holloway, J. Puradiredja, D. Ransom, R. Tsintas

Biostatistics/Epidemiology: C. Sabin, W. Bannister, L. Bansi, A. Cozzi-Lepri, Z. Fox, E. Harris, T. Hill, F. Lampe, R. Lodwick, A. Mocroft, A. Phillips, J. Reekie, C. Sabin, C. Smith

Laboratory: E. Amoah, C. Booth, G. Clewley, A. Garcia Diaz, B. Gregory, W. Labbett, F. Tahami, M. Thomas

Clinic of Infectious Diseases, Università Vita e Salute, Milan (Italy)

C. Uberti-Foppa, A. Lazzarin, L. Galli, S. Salpietro, A. Castagna.

National Institute for Infectious Diseases 'L. Spallanzani', IRCCS, Rome (Italy)

A. Antinori, P. Lorenzini, P. Marconi, M.P. Trotta and M. Zaccarelli.

Department of Infectious Diseases, S.Anna Hospital, Ferrara (Italy)

L. Sighinolfi, R. Roda, F. Ghinelli

Southern Alberta Clinic, Calgary (Canada)

J. Gill

Clinic of Infectious Diseases, San Paolo University Hospital, Milan (Italy)

A. d'Arminio-Monforte

References

1. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, et al. **Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005.** *Ann Intern Med* 2007; **146**:87–95.
2. Castelnuovo B, Chiesa E, Rusconi S, Adorni F, Bongiovanni M, Melzi S, et al. **Declining incidence of AIDS and increasing prevalence of AIDS presenters among AIDS patients in Italy.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; **22**:663–669.
3. Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, Murphy G, Lampe FC, Phillips AN, et al. **Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and response to antiretroviral therapy.** *AIDS* 2004; **18**:2145–2151.
4. Battegay M, Flückiger U, Hirschel B, Furrer H. **Late presentation of HIV-infected individuals.** *Antivir Ther* 2007; **12**:841–851.
5. Girardi E, Sabin CA, Monforte AD. **Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; **46** (Suppl 1):S3–S8.
6. Hocking JS, Rodger AJ, Rhodes DG, Crofts N. **Late presentation of HIV infection associated with prolonged survival following AIDS diagnosis – characteristics of individuals.** *Int J STD AIDS* 2000; **11**:503–508.
7. Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, Noguer I, Guerra L, Parras F. **Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence.** *AIDS* 2002; **16**:1945–1951.

8. Brännström J, Akerlund B, Arneborn M, Blaxhult A, Giesecke J. **Patients unaware of their HIV infection until AIDS diagnosis in Sweden 1996–2002 – a remaining problem in the highly active antiretroviral therapy era.** *Int J STD AIDS* 2005; **16**:702–706.
9. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Swaminathan S, *et al.* **Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease.** *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48**:4473–4475.
10. Zolopa A, Andersen J, Komarow L, and ACTG A5164 Study Team. **Immediate vs. deferred ART in the setting of acute aids-related opportunistic infection: final results of a randomized strategy trial, ACTG A5164** [abstract no.142]. In: *Program and Abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, Mass, USA; 2008.
11. Martinez V, Caumes E, Gambotti L, Ittah H, Morini JP, Deleuze J, *et al.* **Remission from Kaposi's sarcoma on HAART is associated with suppression of HIV replication and is independent of protease inhibitor therapy.** *Br J Cancer* 2006; **94**:1000–1006.
12. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. **Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa.** *AIDS* 2007; **21**:335–341.
13. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. **Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals.** *Lancet Infect Dis* 2005; **5**:361–373.
14. Nunn P, Brindle R, Carpenter L, Odhiambo J, Wasunna K, Newnham R, *et al.* **Cohort study of human immunodeficiency virus infection in patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya: analysis of early (6-month) mortality.** *Am Rev Respir Dis* 1992; **146**:849–854.
15. Letendre S, Capparelli EV, Best BM, Clifford DB, Collier A, Gelman B, *et al.* **Better antiretroviral penetration into the central nervous system is associated with lower CSF viral load** [abstract no.74]. In: *Program and Abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Denver, USA; 2006.
16. INITIO Trial International Co-ordinating Committee, Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, Babiker AG, Carey D, *et al.* **Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial.** *Lancet* 2006; **368**:287–298.
17. MacArthur RD, Novak RM, Peng G, *et al.*, for the CPCRA 058 Study Team and the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). **Long-term clinical and immunologic outcomes are similar in HIV-infected persons randomized to NNRTI vs PI vs NNRTI+PI-based antiretroviral regimens as initial therapy: results of the CPCRA 058 first study** [abstract no. TUAB0102]. In: *Program and Abstracts of the XVI International AIDS Conference*. Toronto, Ontario, Canada; 2006.
18. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, *et al.*, AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. **Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection.** *N Engl J Med* 2008; **358**:2095–2106.
19. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents*. 10 October 2006. <http://aidsinfo.nih.gov>.
20. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, Vibhagool A, Rattanasiri S, *et al.* **Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results.** *AIDS* 2006; **20**:131–132.
21. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, Rousseau F. **An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults.** *AIDS* 2006; **20**:2051–2064.
22. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, *et al.* **Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA Study: an observational cohort.** *Lancet* 2003; **362**:22–29.
23. Canestri A, Ghosn J, Wiriden M, Marguet F, Ktorza N, Boubezari I, *et al.* **Foscarnet salvage therapy for patients with late-stage HIV disease and multiple drug resistance.** *Antivir Ther* 2006; **11**:561–566.
24. Gulick RM, Lalama CM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, Schackman BR, Schouten J, *et al.* **Intensification of a triple-nucleoside regimen with tenofovir or efavirenz in HIV-1-infected patients with virological suppression.** *AIDS* 2007; **21**:813–823.
25. Phillips AN, Gazzard BG, Clumeck N, Losso MH, Lundgren JD. **When should antiretroviral therapy for HIV be started?** *BMJ* 2007; **334**:76–78.

Trabajo 2:

Estudio de cohortes retrospectivo que describe la supervivencia y estima la probabilidad de progresión a SIDA o muerte según el momento de empezar el TARGA en pacientes naïve a los antirretrovirales que se diagnostican de una enfermedad definitoria de SIDA (cohorte euro-canadiense).

Artículo:

Miro JM*, Manzardo C*, Mussini C, Johnson M, d'Arminio Monforte A, Antinori A, Gill MJ, Sighinolfi L, Uberti-Foppa C, Borghi V, Sabin C; Late Presenters Investigators. **Survival outcomes and effect of early vs. deferred cART among HIV-infected patients diagnosed at the time of an AIDS-defining event: a cohort analysis.** *PLoS One*. 2011;6(10):e26009. doi: 10.1371/journal.pone.0026009. Epub 2011 Oct 17. (*Equal Contribution).

Survival Outcomes and Effect of Early vs. Deferred cART Among HIV-Infected Patients Diagnosed at the Time of an AIDS-Defining Event: A Cohort Analysis

Jose M. Miro^{1*}, Christian Manzardo¹, Cristina Mussini², Margaret Johnson³, Antonella d'Arminio Monforte⁴, Andrea Antinori⁵, M. John Gill⁶, Laura Sighinolfi⁷, Caterina Uberti-Foppa⁸, Vanni Borghi², Caroline Sabin⁹, and Late Presenters Investigators

1 Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain, **2** Clinic of Infectious and Tropical Diseases, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, and Azienda Policlinico, Modena, Italy, **3** Ian Charleson Centre, Royal Free Hospital, London, United Kingdom, **4** Clinic of Infectious Diseases, San Paolo University Hospital, Milan, Italy, **5** National Institute for Infectious Diseases 'L. Spallanzani', IRCCS, Rome, Italy, **6** Southern Alberta Clinic, Calgary, Canada, **7** Department of Infectious Diseases, S. Anna Hospital, Ferrara, Italy, **8** Department of Infectious Diseases, Università Vita e Salute, Milan, Italy, **9** UCL Medical Centre, London, United Kingdom

Abstract

Objectives: We analyzed clinical progression among persons diagnosed with HIV at the time of an AIDS-defining event, and assessed the impact on outcome of timing of combined antiretroviral treatment (cART).

Methods: Retrospective, European and Canadian multicohort study. Patients were diagnosed with HIV from 1997–2004 and had clinical AIDS from 30 days before to 14 days after diagnosis. Clinical progression (new AIDS event, death) was described using Kaplan-Meier analysis stratifying by type of AIDS event. Factors associated with progression were identified with multivariable Cox regression. Progression rates were compared between those starting early (<30 days after AIDS event) or deferred (30–270 days after AIDS event) cART.

Results: The median (interquartile range) CD4 count and viral load (VL) at diagnosis of the 584 patients were 42 (16, 119) cells/ μ L and 5.2 (4.5, 5.7) $\log_{10}$ copies/mL. Clinical progression was observed in 165 (28.3%) patients. Older age, a higher VL at diagnosis, and a diagnosis of non-Hodgkin lymphoma (NHL) (vs. other AIDS events) were independently associated with disease progression. Of 366 patients with an opportunistic infection, 178 (48.6%) received early cART. There was no significant difference in clinical progression between those initiating cART early and those deferring treatment (adjusted hazard ratio 1.32 [95% confidence interval 0.87, 2.00], $p=0.20$).

Conclusions: Older patients and patients with high VL or NHL at diagnosis had a worse outcome. Our data suggest that earlier initiation of cART may be beneficial among HIV-infected patients diagnosed with clinical AIDS in our setting.

Citation: Miro JM, Manzardo C, Mussini C, Johnson M, d'Arminio Monforte A, et al. (2011) Survival Outcomes and Effect of Early vs. Deferred cART Among HIV-Infected Patients Diagnosed at the Time of an AIDS-Defining Event: A Cohort Analysis. PLoS ONE 6(10): e26009. doi:10.1371/journal.pone.0026009

Editor: Mark Wainberg, McGill University AIDS Centre, Canada

Received: July 27, 2011; **Accepted:** September 15, 2011; **Published:** October 17, 2011

Copyright: © 2011 Miro et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was partially supported by Istituto Superiore di Sanità, VI Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS 2006, Italy, Projects: "Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS" - Grant: 40G.43 (Mussini), "Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV" - Grant 30G.3 (Antinori), by the "Fundación Máximo Soriano Jiménez" (Barcelona, Spain) and the "Red Temática Cooperativa de Grupos de Investigación en Sida del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS)," and grant ISCIII-RETIC RD06/006 from the Instituto de Salud Carlos III, Madrid (Spain) (Manzardo, Miro). Dr. Miró was a recipient of an INT10/219 Intensification Research Grant (I3SNS & PRICS programs) from the "Instituto de Salud Carlos III, Madrid (Spain)" and the "Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, Barcelona (Spain)". No additional external funding received for this study. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: jmmiro@ub.edu

These authors contributed equally to this work.

Introduction

Despite the fact that combined antiretroviral treatment (cART) has made it possible to control HIV infection and extend survival if started with a CD4+ cell count above 200 cells/mm³ [1]–[2], a considerable proportion of patients still present with an AIDS-defining condition at diagnosis [3]–[8]. Following treatment guidelines, these patients should start cART. For AIDS-defining conditions that do not have a specific treatment, such as progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) or cryptosporidiosis, cART

should be started as soon as possible. However, for AIDS-defining conditions that do have a specific treatment, the possibility of overlapping toxicities and pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions between cART and other drugs, and the possibility of developing inflammatory immune reconstitution syndrome (IRIS) [9]–[10], make it difficult to decide whether to start cART immediately or defer it until the patient's condition stabilizes [11]. The timing of cART in this case has not been well established, and current guidelines are based on observational studies and expert opinion.

The ACTG A5164 trial [12] demonstrated that early cART resulted in less rapid AIDS progression and death than deferred cART. However, as 75% of the study sample had *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) and bacterial infections, these results may not be valid for patients with other OIs or AIDS-defining conditions that were underrepresented in this study or for patients with tuberculosis, who were excluded. In addition, as the health-care systems function differently in resource-limited settings, the results of trials conducted in these settings may not be applicable to other settings, and contradictory results may be obtained. For example, in patients with cryptococcal meningitis, early cART reduced mortality in the ACTG trial [12] but was deleterious in a trial performed in Zimbabwe [13]. Regarding tuberculosis (TB), randomized clinical trials (RCTs) conducted in resource-limited settings [14]–[17] suggest that early cART (initiated during the first 15 days) may lead to benefit among HIV-infected, cART-naïve patients with TB, at least for those with the greatest level of immunosuppression (baseline CD4+ T cells <50 cells/mm³). As RCTs of the timing of cART in patients with OIs are likely to be infeasible in developed countries because of the low incidence of OIs, observational data from different clinical settings in Western countries may provide insight as to whether it is possible to extrapolate the information obtained from RCTs conducted in resource-limited countries and may help physicians to improve the clinical management of advanced patients.

The aims of this study were to analyze clinical progression and survival among persons diagnosed with HIV infection at the time of an AIDS-defining event and to assess the outcome of timing of cART (early *versus* deferred) in these individuals in eight cohorts from Europe and Canada.

Methods

This is a retrospective, multinational, multicohort study. We pooled data on patients newly diagnosed with HIV presenting with a clinical AIDS-defining event from 1997 to 2004 at the following centers: Clinic of Infectious Diseases, Modena, Italy; Department of Infectious Diseases, Ferrara, Italy; Clinic of Infectious Diseases, Milan, Italy; Infectious Diseases Department, San Raffaele Hospital, Milan (HSR), Italy; INMI Spallanzani, Rome, Italy; Infectious Diseases Service, Hospital Clinic – IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain; the Ian Charleson Centre, Royal Free Hospital, London, UK; Southern Alberta Clinic, Calgary, Canada. This study was approved by Institutional Review Boards (IRBs) of all the above listed hospitals and IRBs specifically approved the use of data without the informed consent of the subjects, since data were analyzed retrospectively and anonymously.

Eligible patients from each cohort were those who had an AIDS diagnosis (defined using the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria) from 30 days before until 14 days after their first positive HIV test. All AIDS-defining events occurring during this period were considered to be events that occurred at the time of diagnosis; any AIDS-defining event that occurred more than 14 days after HIV diagnosis was considered to be a subsequent event. Datasets were requested in a common format and included demographic data (date of birth, sex, and risk group), clinical events (dates and type of all AIDS events, date of death, and date of HIV diagnosis), laboratory measurements at diagnosis and during follow-up (CD4 cell counts and percentages, CD8 cell counts and percentages, HIV RNA levels and haemoglobin), and information on antiretroviral use (dates of starting and stopping all antiretroviral drugs).

Early cART was defined as treatment started within the first 30 days after the diagnosis of the AIDS-defining condition; deferred

cART was defined as treatment started between days 31 and 270 days after diagnosis of the AIDS-defining condition. The choice of 30 days as cut off was made *a priori* and based on our clinical experience as well as on results of several randomized clinical trials (e.g. in the ACTG A5164 study [12] patients in the deferred arm started cART from 28–244 days after diagnosis). Patients who died or were lost to follow-up between day 0 and day 30 after diagnosis of their AIDS-defining condition were excluded from the analysis, regardless of when cART was initiated; patients dying between days 31 and 270 without starting cART were assigned to the deferred group. For analysis purposes, AIDS-defining events were categorized as tuberculosis (TB), PCP, Kaposi's sarcoma (KS), non-Hodgkins lymphoma (NHL), and other OIs. Clinical progression was defined as a new AIDS-defining event or death (combined endpoint).

Statistical analysis

Patient follow-up was counted from the date of HIV diagnosis until the date of the first new AIDS event (more than 14 days after diagnosis) or death, whichever occurred first. Follow-up on patients who remained alive and without a new AIDS event at the end of the study period was right-censored on the date of the patient's last CD4 count or HIV viral load, whichever was latest. Kaplan-Meier plots were used to describe progression rates among all patients after stratifying by the type of AIDS event that was present (see previous section). Factors associated with clinical progression were identified using univariable and multivariable Cox proportional hazards regression models. Factors were considered to be statistically significant if $p < 0.05$.

Clinical progression rates were compared in the early and deferred cART groups using a similar approach. These analyses were restricted to the 366 patients presenting with an opportunistic infection who could be classified into one of these two groups. Follow-up for these analyses again started at the time of HIV diagnosis, with adjustment for sex, risk group, age, CD4 count and viral load at diagnosis. Analyses were repeated considering progression to death alone, and among the subgroups of patients presenting with PCP and TB.

Results

Analyses of clinical progression according to type of AIDS event

A total of 584 patients were included in these analyses. **Table 1** shows selected characteristics of the study patients overall and stratified by AIDS-defining event. Of the 584 patients, 96 (16.4%) were known to have died, 110 (18.8%) experienced a new AIDS event, and 165 (28.3%) experienced the combined clinical progression endpoint (new AIDS event or death). **Figure 1** shows the proportion of patients experiencing clinical progression and dying both overall and stratified by initial AIDS-defining event. Overall, progression rates at 3, 6, 9, and 12 months were 20.3%, 24.4%, 27.3%, and 28.8%; mortality rates at the same timepoints were 9.5%, 12.5%, 13.6% and 14.4%, respectively. Of note, almost all patients who experienced clinical progression or death did so during the first year of follow-up, with patients with a diagnosis of NHL at baseline having a particularly poor prognosis.

Unadjusted analyses (**Table 2**, left-hand column) confirmed the poorer prognosis among those with NHL, with these individuals being more than twice as likely to experience clinical progression (relative hazard [RH] 2.38 [95% confidence interval 1.08, 5.23], $p = 0.03$) than individuals with other AIDS diagnoses. Other factors associated with a poorer prognosis were older age (RH per 5 years older: 1.14 [1.06, 1.22], $p = 0.0003$) and a higher viral load

Table 1. Patient characteristics, overall and stratified by type of AIDS-defining event*; entries are n (%) unless otherwise stated.

		All patients	TB	PCP	KS	NHL	Other OIs**
N (% of total)		584	143	216	50	15	199
Male sex		446 (76.5)	101 (71.1)	168 (77.8)	46 (92.0)	12 (80.0)	150 (75.4)
Risk group	IDU	77 (13.2)	32 (22.4)	22 (10.2)	0 (-)	0 (-)	20 (10.1)
	Homosexual	118 (20.2)	12 (8.4)	63 (29.2)	17 (34.0)	2 (13.3)	42 (21.1)
	Heterosexual	190 (32.5)	61 (42.7)	75 (34.7)	13 (26.0)	5 (33.3)	57 (28.6)
	Other	199 (34.1)	38 (26.6)	56 (25.9)	20 (40.0)	8 (53.3)	80 (40.2)
Days from AIDS to HIV diagnosis	Median (IQR)	0 (-2, 2)	0 (-1, 6)	0 (-2, 1)	0 (-3, 0)	0 (-5, 0)	0 (-1, 0)
Age at diagnosis (years)	Median (IQR)	39 (33, 48)	37 (31, 43)	39 (34, 47)	48 (34, 54)	40 (39, 49)	40 (34, 51)
CD4 count at diagnosis (cells/mm ³)	Median (IQR)	40 (14, 109)	81 (25, 177)	27 (11, 68)	84 (15, 231)	109 (66, 195)	27 (10, 78)
HIV RNA at diagnosis (log ₁₀ cp/ml)	Median (IQR)	5.3 (4.6, 5.7)	5.4 (4.9, 5.9)	5.2 (4.5, 5.6)	5.4 (4.5, 5.7)	5.0 (4.4, 5.4)	5.2 (4.6, 5.7)
Country of origin	Italy	222 (38.0)	36 (25.2)	80 (37.0)	27 (54.0)	8 (53.3)	77 (38.7)
	Spain	175 (30.0)	58 (40.6)	53 (24.5)	7 (14.0)	0 (-)	64 (32.2)
	UK	132 (22.6)	45 (31.5)	49 (22.7)	13 (26.0)	4 (26.7)	38 (19.1)
	Canada	55 (9.4)	4 (2.8)	34 (15.7)	3 (6.0)	3 (20.0)	20 (10.1)
Started cART		477 (81.7)	115 (80.4)	179 (82.9)	47 (94.0)	13 (86.7)	160 (80.4)
Days to start of cART	Median (IQR)	31 (13, 53)	42 (18, 79)	30 (15, 43)	18 (1, 37)	44 (21, 61)	27 (10, 49)
Timing of cART***	Immediate	211 (50.5)	39 (41.9)	85 (50.0)	30 (69.8)	3 (30.0)	72 (51.4)
	Deferred	207 (49.5)	54 (58.1)	85 (50.0)	13 (30.2)	7 (70.0)	68 (48.6)
Type of cART	NNRTI-based	137 (28.7)	44 (38.3)	47 (26.3)	12 (25.5)	4 (30.8)	46 (28.8)
	PI-based	297 (62.3)	54 (47.0)	124 (69.3)	32 (68.1)	9 (69.2)	95 (59.4)
	Other	43 (9.0)	17 (14.8)	8 (4.5)	3 (6.4)	0 (-)	19 (11.9)
Total follow-up (years)	Median (IQR)	1.5 (0.2, 3.4)	1.4 (0.2, 3.5)	1.6 (0.4, 3.5)	2.0 (0.9, 3.9)	0.4 (0.0, 0.7)	1.3 (0.1, 3.3)
New AIDS event within first year [§]		110 (18.8)	31 (21.7)	36 (16.7)	18 (36.0)	3 (20.0)	39 (19.6)
Death within first year [§]		70 (12.0)	9 (6.3)	22 (10.2)	3 (6.0)	7 (46.7)	28 (14.1)

*As patients may have experienced more than one of the specific AIDS-defining events, each event is treated as a separate binary covariate.

**Included the following events: oesophageal candidiasis (n=75); toxoplasmosis (n=50); cytomegalovirus (n=36); cryptococcal meningitis (n=19); cryptosporidiosis (n=8); progressive multifocal leukoencephalopathy (n=18); herpes simplex infections (n=10).

***Based on patients with sufficient follow-up to be categorized into one of the two groups (see Methods).

§A small number of patients developed AIDS-defining conditions or died that did not fall into one of the five specific categories (e.g. wasting syndrome) – these patients are included in the total column but will not be in the subcolumns.

doi:10.1371/journal.pone.0026009.t001

at diagnosis (RH per log₂ increment: 1.32 [1.10, 1.58], p=0.002). The poorer prognosis among those with NHL remained after adjustment for age and viral load (Table 2, right-hand column).

Results of analyses of mortality reached similar conclusions. In unadjusted analyses, patients with a diagnosis of NHL were over four times as likely to die than patients with other AIDS events (RH: 4.23 [1.86, 9.57], p=0.0006); this association remained (adjusted RH: 9.15 [3.31, 25.31], p=0.0001) after adjusting for the patient's age and viral load at the time of diagnosis.

Analyses of clinical progression according to timing of treatment

Of the 584 patients, 159 were not included in these analyses because they did not have sufficient follow-up or data (25 were lost to follow-up between day 0 and 30, 104 had insufficient follow-up to be classified and 30 could not be categorized into one of treatment arms for other reasons). An additional seven patients died within the first 30 days, leaving 418 patients who met the criteria previously defined. Overall, those who were excluded were more likely to be from the injecting drug users group (21% of those excluded vs. 10% of those included) or 'Other' (40% vs. 32%) risk groups and were correspondingly less likely to be from the homosexual (10% vs. 24%) risk group (p=0.0001). Excluded

patients were more likely to come from Spain (50% vs. 22%) and less likely to come from the other participating countries (p=0.0001). Finally, largely as a result of the differences in risk groups, those excluded were more likely to be female (29% vs. 21%, p=0.07). Baseline age, CD4 T- cells count and plasma HIV RNA levels did not differ significantly between excluded and included patients.

Of the 418 patients, 366 had presented with an opportunistic infection and were included in the analysis: 178 (48.6%) received early treatment and 185 (50.5%) received deferred treatment (Table 3). Only three patients (0.8%) never started cART. A total of 75 (20.5%) patients developed a new AIDS event and 18 (4.9%) died, with 90 (24.6%) experiencing clinical progression.

Table 3 shows the characteristics of these patients, overall and stratified by early or deferred treatment. The median time for starting cART in the early treatment and deferred treatment groups was 14 (IQR: 4, 22) and 49 (IQR: 39, 71) days, respectively. Overall, the characteristics of patients receiving early and deferred treatment were broadly similar with the exception of some differences by country. There were no significant differences between the treatment regimens in the two groups.

In unadjusted analysis, patients who deferred treatment were 32% more likely to progress to a new AIDS event or die than those

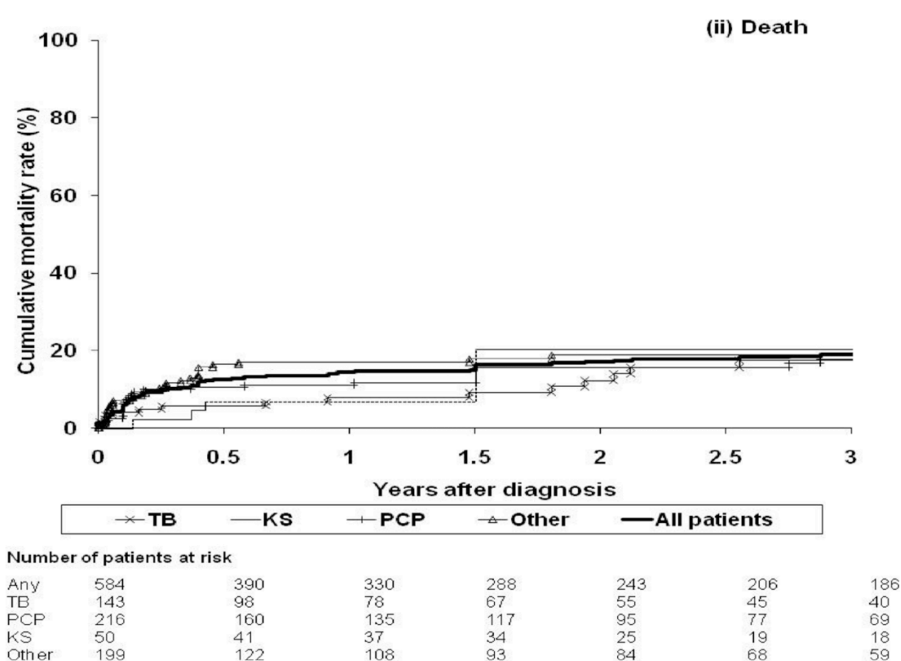
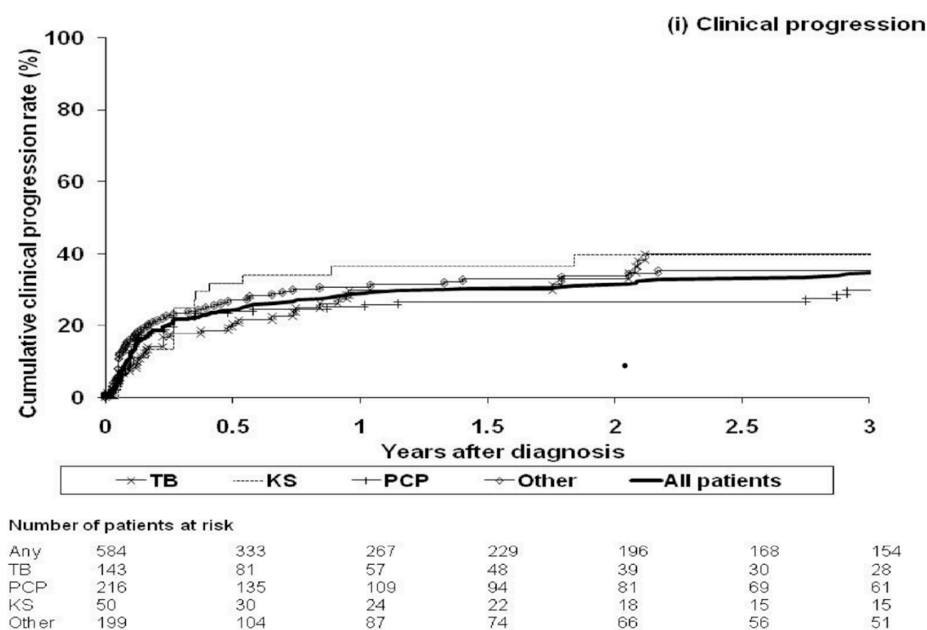


Figure 1. Kaplan-Meier plot of the cumulative proportion of patients experiencing (i) clinical progression and (ii) death, according to the AIDS diagnosis present at HIV diagnosis*. * As patients may have had more than one AIDS-defining condition at the time of diagnosis, they may fall into more than one of the groups in the figure.
doi:10.1371/journal.pone.0026009.g001

Table 2. Factors associated with clinical progression (a new AIDS event or death) (N = 584).

	Univariable models			Multivariable model		
	RH	95% CI	p-value	RH	95% CI	p-value
AIDS diagnosis*						
TB vs. no TB	1.00	(0.67, 1.49)	0.99	1.17	(0.73, 1.86)	0.51
PCP vs. no PCP	0.83	(0.58, 1.18)	0.29	0.94	(0.63, 1.41)	0.77
KS vs. no KS	1.12	(0.66, 1.88)	0.68	1.32	(0.77, 2.26)	0.32
NHL vs. no NHL	2.38	(1.08, 5.23)	0.03	2.84	(1.11, 7.23)	0.03
Female	1.06	(0.74, 1.53)	0.75	-	-	-
Risk group						
Heterosexual	1	-	-	-	-	-
Homosexual	0.63	(0.39, 1.01)	0.06	-	-	-
IDU	1.15	(0.71, 1.86)	0.56	-	-	-
Other	1.20	(0.83, 1.73)	0.34	-	-	-
Age at diagnosis (/5 years older)	1.14	(1.06, 1.22)	0.0003	1.12	(1.03, 1.21)	0.007
CD4 count at diagnosis (/50 cells/mm ³ higher)	0.96	(0.90, 1.03)	0.24	-	-	-
Viral load at diagnosis (/log ₁₀ higher)	1.32	(1.10, 1.58)	0.002	1.34	(1.12, 1.60)	0.001

*As patients may have experienced more than one of the specific AIDS-defining events, each event is treated as a separate binary covariate; therefore, patients with the event of interest are compared to those without that event (but who will have at least one of the other AIDS events).

doi:10.1371/journal.pone.0026009.t002

Table 3. Patient characteristics, overall and stratified by timing of cART (early *versus* deferred); entries are n (%) unless otherwise stated.

		All patients	Timing of cART		p-value
			Early	Deferred	
N (% of total)		366 (100.0)	178 (48.6)	188 (51.4)	
Male sex		282 (77.3)	132 (74.6)	150 (79.8)	0.29
Risk group	IDU	43 (11.8)	18 (10.1)	25 (13.3)	
	Homosexual	83 (22.7)	37 (20.8)	46 (24.5)	
	Heterosexual	125 (34.2)	65 (36.5)	60 (31.9)	
	Other	115 (31.4)	58 (32.6)	57 (30.3)	0.56
Age (years)	Median (IQR)	39 (33, 46)	39 (33, 48)	38 (33, 43)	0.14
CD4 count at diagnosis (cells/mm ³)	Median (IQR)	34 (13, 98)	32 (12, 103)	34 (16, 92)	0.73
HIV RNA at diagnosis (log ₁₀ copies/ml)	Median (IQR)	5.2 (4.6, 5.7)	5.2 (4.4, 5.7)	5.3 (4.8, 5.7)	0.18
Country of origin	Italy	138 (37.7)	78 (43.8)	60 (31.9)	
	Spain	89 (24.3)	39 (21.9)	50 (26.6)	
	UK	97 (26.5)	51 (28.7)	46 (24.5)	
	Canada	42 (11.5)	10 (5.6)	32 (17.0)	0.002
Type of AIDS event	TB	93 (25.4)	39 (21.9)	54 (28.7)	0.17
	PCP	158 (43.2)	75 (42.1)	83 (44.2)	0.78
	Other*	135 (36.9)	68 (38.2)	67 (35.6)	0.69
Days to start of cART		31 (14, 49)	14 (4, 22)	49 (39, 71)	0.0001
Type of cART	NNRTI-based	102 (28.1)	44 (24.7)	58 (31.4)	
	PI-based	226 (62.3)	117 (65.7)	109 (58.9)	
	Other	35 (9.6)	17 (9.6)	18 (9.7)	
	No cART	3 (0.8)	-	3 (1.6)	0.35
Total follow-up (years)	Median (IQR)	2.2 (0.9, 4.1)	2.4 (0.8, 4.0)	2.1 (1.0, 4.5)	0.85

*Included the following events: oesophageal candidiasis (n = 59); toxoplasmosis (n = 29); cytomegalovirus (n = 23); cryptococcal meningitis (n = 15); cryptosporidiosis (n = 7); progressive multifocal leukoencephalopathy (n = 5), herpes simplex infections (n = 8).

doi:10.1371/journal.pone.0026009.t003

initiating treatment early, although this finding was not statistically significant (unadjusted RH 1.32 [0.87, 2.00], $p = 0.20$); this effect was unchanged (adjusted RH 1.39 [0.90, 2.15], $p = 0.14$) after controlling for other clinical and demographic characteristics at baseline (sex, risk group, age, CD4 count and viral load at diagnosis). Analyses of progression to death alone reached similar conclusions (unadjusted RH: 1.37 [0.71, 2.65], $p = 0.34$; adjusted RH: 1.59 [0.77, 3.28], $p = 0.21$) although as patients who died in the first 30 days after diagnosis ($n = 7$) were excluded from these analyses, these findings should be interpreted cautiously.

In the subgroup of patients presenting with PCP only ($n = 152$; 74 (48.7%) early treatment), 31 (20.4%) patients experienced clinical progression. As before, patients who deferred treatment were more likely to experience clinical progression, although differences were not significant, either before or after adjustment for potential confounders (unadjusted RH: 1.68 [0.80, 3.51], $p = 0.17$; adjusted RH: 1.90 [0.90, 4.03], $p = 0.09$). In the subgroup of patients presenting with TB only ($n = 104$; 51 (49.0%) early treatment), 27 (26.0%) patients experienced clinical progression. Again, patients who deferred treatment were more likely to experience clinical progression, with differences reaching statistical significance after adjustment for potential confounders (unadjusted RH: 2.00 [0.90, 4.47], $p = 0.09$; adjusted RH 2.55 [1.10, 5.94], $p = 0.03$). On the other hand, 47 patients had more than one AIDS-defining opportunistic infection at the time of diagnosis (two: $n = 44$; three: $n = 3$). There were no association between having multiple events and clinical progression (adjusted RH 1.38 [0.78, 2.44], $p = 0.27$).

Finally, there was no evidence that clinical progression changed over time (RH [95%CI] per later year: 0.97 [0.87, 1.09], $p = 0.64$) and there was no evidence of any interaction between the treatment effect and the calendar year ($p = 0.87$).

Discussion

A considerable proportion of patients continue to present with a CDC category C event at diagnosis of HIV infection either in developed or in developing countries. As the optimal timing for starting cART in this clinical setting has not been well-established, several recent clinical trials [12]–[16] have attempted to clarify this important issue. Our study is based on observational data collected before the publication of these results. Concerns about pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions and overlapping toxicities between antiretrovirals and antimicrobial drugs used for treating OIs and the possibility of immune reconstitution syndrome meant that in clinical practice many clinicians preferred to defer cART [11]–[18]. However, recently published data suggests that early cART is crucial for optimal prognosis in patients presenting with an AIDS-defining opportunistic infection [12]–[16]. Data from the ACTG A5164 [12] study suggest that, globally, for fungal infections and/or CD4+ T-cell count lower than 50 cells/ μL , an early initiation of cART (median 12 days) significantly reduces risk for disease progression and death compared with a later start of cART (median 45 days), indicating that even a few weeks of earlier cART could be beneficial in antiretroviral-naïve, HIV-infected individuals diagnosed with these opportunistic infections. Authors of this ACTG trial admit a possible selection bias in their study, since patients ‘not ideal’ for a RCT, such as active injecting drug users (IDUs) or patients with very severe infections may have been excluded. A post-hoc analysis of the ACTG A5164 study showed a trend towards a better outcome for patients presenting with PCP starting cART in the early treatment arm, although statistical significance was not reached ($p > 0.05$). Similarly, in our study, patients with PCP who

deferred treatment were 90% more likely to progress to a new AIDS event or die than those initiating treatment in the first 30 days after diagnosis, although the difference between the two groups did not reach statistical significance ($p = 0.09$ in the adjusted analysis).

TB is the second most common OI in some European settings and the most common one worldwide. The RCTs on timing of cART in the context of HIV-TB co-infection have been conducted in research-poor settings [14]–[17], whereas in Western countries only observational data are available [18]. The SAPIT study [14] determined that antiretroviral treatment should be started during the intensive phase or maintenance phase of tuberculosis treatment in patients with pulmonary TB and should not be delayed until after the completion of the latter, at least for patients with CD4+ T-cells counts equal to or lower than 500 cells/ μL . A sub-study from this trial [15], presented at the 2011 CROI concluded that among patients with pulmonary TB with a CD4 T-cell count < 50 cells/ μL , cART initiation within 4 weeks was associated with improved AIDS-free survival, but a higher risk of IRIS; for patients with a CD4+ T-cell count > 50 cells/ mm^3 earlier cART initiation was associated with a reduction in the risk of IRIS without compromising AIDS-free survival. As yet unpublished data from the CAMELIA [16] and ACTG 5221 STRIDE [17] studies also confirms that for individuals with severe immunosuppression (CD4+ T cells count < 50 cells/ mm^3), early cART (within 2 weeks) significantly reduced the risk of disease progression and death. In our study, the median (IQR) CD4 T cell count for patients co-infected with TB was 81 cells/ μL (25–177). In this sub-group, starting cART 30 days after diagnosis carried a significantly higher probability of disease progression or death compared with patients starting cART earlier (adjusted HR 2.55 [1.10, 5.94], $p = 0.03$). One of the limitations of our study was that we did not know whether the patients presented pulmonary or extra-pulmonary forms of TB. Based on data from the Euro HIV/TB study [19], the prevalence of extra-pulmonary TB in Central/Northern Europe and Southern Europe was 73.8% and 61.9%, respectively. Therefore, most cases from our cohort very probably had extra-pulmonary TB. This is an important issue because of more than 90% of patients included in the three RCTs stated above had pulmonary TB [14]–[17]. For this reason, it would be desirable to have more data regarding the best timing of cART for extra-pulmonary TB in both developed and developing countries [20].

In this way, the clinical scenario is more complex in central nervous system opportunistic infections where early initiation of cART does not always reduce mortality. One randomized trial in Zimbabwe [13] compared the outcome of 54 patients diagnosed with cryptococcal meningitis and treated with fluconazole monotherapy and concluded that early cART was detrimental in this patient group (88% mortality rate in patients treated in the first 72 hours *vs.* 54% in patients who deferred cART for 4 weeks, $P < 0.006$). In a randomized trial performed in Vietnam [21], early cART (within 2 weeks) did not confer a survival benefit in patients with TB meningitis. Therefore, when the OI (at least cryptococcal and TB) involves the central nervous system early cART could prove an exception in this clinical context; however, these results cannot be extended to resource-rich settings (e.g. early cART reduced mortality in patients with cryptococcal meningitis included in the ACTG trial [12]), and more controlled data are needed in order to confirm them. We did not have information regarding the number of cases of TB meningitis in our European and Canadian cohorts. However, the proportion is probably low. In one study performed in Spain in the pre-cART era, less than 10% of TB cases in HIV-infected patients had central nervous system involvement [22].

- opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 4(5): e5575.
13. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, et al. (2010) Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 50(11): 1532–1538.
 14. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, et al. (2010) Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 362(8): 697–706.
 15. Abdool Karim SS, Naidoo K, Padayatchi N, Grobler A, Baxter C, et al. Optimal timing of ART during TB therapy: Findings of the SAPT Trial. *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, February 27–March 2, 2011, Boston, MA, USA. Abstract n. 39LB.
 16. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, et al. (2010) Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis. XVIII International AIDS Conference (IAS). Vienna, July 18–23, 2010. Abstract THLB106.
 17. Havlir D, Ive P, Kendall M, Luetkemeyer A, Swindells S, et al. (2011) International randomized trial of immediate vs early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE study. *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, February 27–March 2, 2011, Boston, MA, USA. Abstract n. 38.
 18. Velasco M, Castilla V, Sanz J, Gaspar G, Condes E, et al. (2009) Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. COMESEM Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 50(2): 148–152.
 19. Podlekareva DN, Mocroft A, Post FA, Rieckstina V, Miro JM, et al. (2009) Mortality from HIV and TB coinfections is higher in Eastern Europe than in Western Europe and Argentina. *AIDS* 23(18): 2485–2495.
 20. Piggott DA, Karakousis PC (2011) Timing of Antiretroviral Therapy for HIV in the Setting of TB Treatment. *Clin Dev Immunol* 2011: 103917.
 21. Török ME, Yen NTB, Chau TTH, Mai NTH, Phu NH, et al. (2011) Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Associated Tuberculous Meningitis. *Clin Infect Dis* 52(11): 1374–1383.
 22. Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, Latorre X, Miró JM, et al. (1988) Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case-control study. *AIDS* 2(6): 429–432.

Trabajo 3:

Estudio de cohortes prospectivo que estima el mejor momento de empezar el TARGA en pacientes naïve a los antirretrovirales que se diagnostican de una enfermedad definitiva de SIDA (cohorte PISCIS).

Artículo:

Manzardo C*, Esteve A*, Ortega N, Podzamczar D, Murillas J, Segura F, Force L, Tural C, Vilaró J, Masabeu A, Garcia I, Guadarrama M, Ferrer E, Riera M, Navarro G, Clotet B, Gatell JM, Casabona J, Miró JM; The PISCIS Investigators. **Optimal timing for initiation of highly active antiretroviral therapy in treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected individuals presenting with AIDS-defining diseases: the experience of the PISCIS Cohort.** *Clin Microbiol Infect.* 2013 Jul;19(7):646-653. (* Equal Contribution).

.

Optimal timing for initiation of highly active antiretroviral therapy in treatment-naïve human immunodeficiency virus-I-infected individuals presenting with AIDS-defining diseases: the experience of the PISCIS Cohort

C. Manzardo^{1*}, A. Esteve^{2*}, N. Ortega², D. Podzamczek³, J. Murillas⁴, F. Segura⁵, L. Force⁶, C. Tural⁷, J. Vilaró⁸, A. Masabeu⁹, I. García¹⁰, M. Guadarrama¹¹, E. Ferrer³, M. Riera⁴, G. Navarro⁵, B. Clotet⁷, J. M. Gatell¹, J. Casabona², J. M. Miró¹ and The PISCIS Investigators[†]

1) Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, 2) Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT); Institut Català d'Oncologia (ICO), Agència Salut Pública de Catalunya (ASPC), Generalitat de Catalunya; and Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona; CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid; and Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i de Salut Pública, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, 3) Hospital de Bellvitge-IDIBELL, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, 4) Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, 5) Hospital de Sabadell, Sabadell, 6) Hospital de Mataró, Mataró, 7) Fundació Lluita contra la Sida, Fundació Irsicaixa, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, 8) Hospital General de Vic, Vic, Barcelona; 9) Hospital de Palamos, Girona, 10) Hospital General de L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, and 11) Hospital Alt Penedès de Vilafranca, Barcelona, Spain

Abstract

In this prospective, multicentre cohort study, we analysed specific prognostic factors and the impact of timing of highly active antiretroviral therapy (HAART) on disease progression and death among 625 human immunodeficiency virus (HIV)-I-infected, treatment-naïve patients diagnosed with an AIDS-defining disease. HAART was classified as early (<30 days) or late (30–270 days). Deferring HAART was significantly associated with faster progression to a new AIDS-defining event/death overall (p 0.009) and in patients with *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (p 0.017). In the multivariate analysis, deferring HAART was associated with a higher risk of a new AIDS-defining event/death (p 0.002; hazard ratio 1.83; 95% CI 1.25–2.68). Other independent risk factors for poorer outcome were baseline diagnosis of AIDS-defining lymphoma, age >35 years, and low CD4⁺ count (<50 cells/ μ L).

Keywords: Advanced patients, AIDS-defining events, HIV-I, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia, prognostic factors, survival, timing of HAART, tuberculosis.

Original Submission: 21 December 2011; **Revised Submission:** 24 May 2012; **Accepted:** 8 July 2012

Editor: G. Antonelli

Clin Microbiol Infect

Corresponding author: J. M. Miró, Infectious Diseases Service, Hospital Clinic, Helios Building, Desk no. 26, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain
E-mail: jmmiro@ub.edu

*These authors contributed equally to this work.

[†]For the PISCIS Investigators, see Appendix I.

Presented in part at the XIV Congress of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), Barcelona, Spain, 19–22 May 2010 (Abstract 143) and at the 14th International Workshop on HIV Observational Databases, Sitges, Spain, 25–27 March 2010 (Abstract 14-78).

Introduction

Although highly active antiretroviral therapy (HAART) has led to good control of human immunodeficiency virus (HIV) infection in developed countries, and considerably improved the quality of life and life-expectancy among infected individuals (1,2), a considerable proportion of patients continue to be diagnosed with HIV infection at the same time as they are diagnosed with a category C AIDS-defining disease (3–10). The optimal time for starting HAART in

antiretroviral-naïve patients with AIDS-defining opportunistic infections (OIs) was recently addressed in randomized clinical trials (11–15) conducted mainly in the USA, sub-Saharan Africa, and Southeast Asia, where healthcare systems and access to HAART are not the same as in western European countries such as Spain. In addition, observational studies could provide useful information on patients attended by physicians in daily clinical practice but who are not candidates for clinical trials. We performed a prospective cohort study in order to compare the outcome of antiretroviral-naïve, HIV-1-infected individuals with AIDS-defining OIs or neoplasms starting HAART early (<30 days after HIV infection diagnosis) or late (30–270 days after HIV infection diagnosis). We also identified prognostic factors for progression to AIDS and death.

Materials and Methods

We included all HIV-1-infected treatment-naïve adults enrolled in the PISCIS Cohort who were first diagnosed with AIDS between January 1998 and December 2006 and who had a CD4⁺ T-cell count available at diagnosis (Fig. 1). The PISCIS Cohort is an ongoing observational study that has included all newly attending HIV-infected patients aged ≥16 years from nine hospitals in Catalonia and one in the Balearic Islands (Spain) since January 1998. The methodology applied in the cohort has been described elsewhere (16–18).

Initiation of HAART was defined as the date on which an individual initiated treatment with three or more antiretroviral drugs. The threshold of 30 days between AIDS diagnosis and HAART was selected in order to mimic the design of clinical trials on the best time to start HAART in HIV-infected patients diagnosed with OIs (11,13). The time for starting HAART was decided on an individual basis by treating physicians based on their experience, and outcome was analysed *a posteriori*. Reasons for starting HAART earlier or later were not reported. For each individual, follow-up ended at the combined endpoint of new AIDS or death (AIDS/death), namely, 12 months after the AIDS-defining event or at the date of the last visit before 12 months of follow-up had been completed.

A new AIDS diagnosis in the first 30 days after diagnosis of the first OI and death were not considered to be endpoints in patients not taking HAART. Patients who experienced a new AIDS event or died before the initiation of HAART during the interval of 30–270 days were included in the deferred HAART group.

Selected patients were classified according to their first AIDS diagnosis into five groups: tuberculosis (TB), Kaposi sarcoma (KS), non-Hodgkin lymphoma (NHL), *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP), and 'other OIs'. Patients with a first

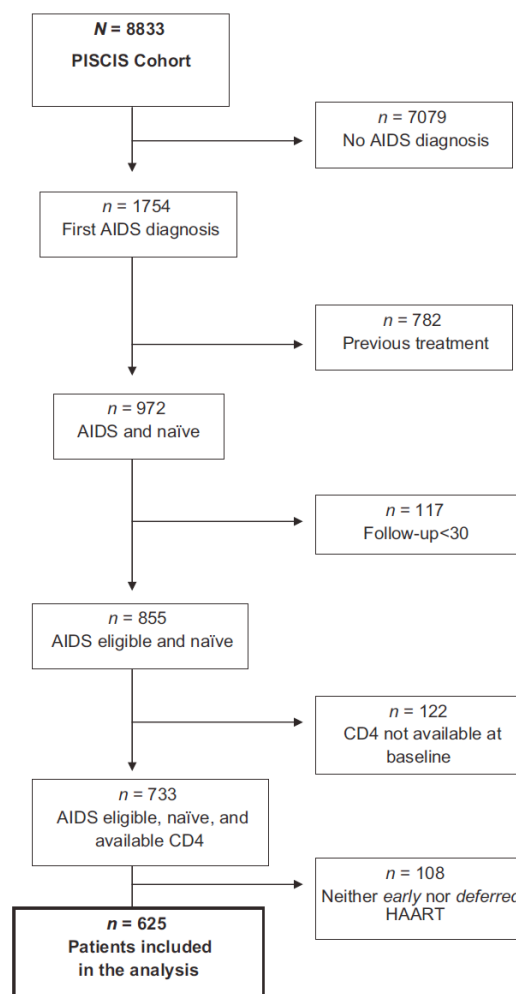


FIG. 1. Flow chart of exclusion from the study population. Of the 117 patients excluded because follow-up was <30 days, 35 were lost to follow-up and 82 presented with AIDS and/or died (43 presented with AIDS, 36 died and three presented with AIDS and died during the 30-day period). The 108 patients excluded because they did not meet the criteria for assignment to the early or late group were distributed as follows: three patients presented with AIDS or died during the late period (30–270 days) but started highly active antiretroviral therapy (HAART) after day 270; five patients presented with AIDS or died during days 270–365; 82 patients who did not present with an event during follow-up did not start HAART or started after day 270; and 18 patients started other antiretroviral treatments not classified as HAART.

diagnosis of HIV encephalopathy, interstitial lymphoid pneumonia or HIV-associated wasting syndrome were excluded from the analysis. Patients with a follow-up of <30 days were

also excluded, because they were considered to be lost to follow-up.

Survival was analysed by computing the cumulative incidence of the combined endpoint (progression to AIDS/death) with Kaplan–Meier plots. Risk factors for the combined endpoint were identified with Cox regression. Two

sensitivity analyses were performed: one in which death was considered as a single endpoint, and another in which patients who died within 30 days of the first AIDS diagnosis were randomly assigned to the early or late HAART groups. All analyses were conducted with SAS 9.1. Graphics were generated with GraphPad Prism 5.0 software.

TABLE 1. Clinical and epidemiological characteristics at baseline and outcome (*n* = 625)

	Early HAART, <i>n</i> = 277 (44.3%)	Deferred HAART, <i>n</i> = 348 (55.7%)	Total, <i>n</i> = 625 (100%)	<i>p</i>
Gender (male) ^a	229 (82.7)	276 (79.3)	505 (80.8)	0.338
Age (years) ^a				
<35	83 (30.0)	102 (29.3)	185 (29.6)	0.942
35–55	166 (59.9)	208 (59.8)	374 (59.8)	
>55	28 (10.1)	38 (10.9)	66 (10.6)	
Transmission group ^a				0.024
Injecting drug users	65 (23.5)	111 (31.9)	176 (28.2)	
Homosexual or bisexual	78 (28.2)	83 (23.6)	161 (25.8)	
Heterosexual	115 (42.5)	143 (41.1)	258 (41.3)	
Others	19 (6.9)	11 (3.2)	30 (4.8)	
HIV-1 RNA ^a (copies/mL) (<i>n</i> = 592)				
>100 000	182 (69.5)	247 (74.9)	429 (72.6)	0.173
HIV-1 RNA (log) ^b (copies/mL) (<i>n</i> = 592)	5.3 (4.9–5.7)	5.4 (5.0–5.7)	5.4 (5.0–5.7)	0.321
CD4 ⁺ ^a (cells/μL)				
<50	156 (56.3)	162 (46.6)	318 (50.9)	0.135
51–100	40 (14.4)	63 (18.1)	103 (16.5)	
101–200	46 (16.6)	68 (20.0)	114 (18.2)	
201–350	23 (8.3)	30 (8.6)	53 (8.5)	
>350	12 (4.3)	25 (7.2)	37 (5.9)	
CD4 ⁺ ^b (cells/μL)	39 (15–118)	56 (22–150)	48 (18–138)	0.007
HCV ^a (<i>n</i> = 515)	65 (26.4)	99 (36.8)	164 (31.8)	0.014
AIDS-defining condition ^a				<0.001
TB	41 (14.8)	109 (31.2)	150 (24.0)	
KS	37 (13.4)	30 (8.6)	67 (10.7)	
NHL	15 (5.4)	16 (4.6)	31 (5.0)	
PCP	94 (33.9)	101 (29.0)	195 (31.2)	
Other OIs ^c	90 (32.5)	92 (26.4)	182 (29.1)	
Interval between OI and HAART (days) (IQR)	12 (1–23)	60.5 (43.5–88)	34 (14–63)	<0.001
TB	3 (3–21)	68 (51–109)	55 (25–84)	
PCP	13 (3–25)	49 (38–67.5)	29.5 (13–49)	
Other OIs	11.5 (3–22)	59 (44–95.0)	28.5 (10.5–58.5)	
KS	11 (3–23)	56 (44–102)	25 (10–54)	
NHL	11 (3–26)	58 (39–99)	31.5 (11–58)	
HAART combinations ^a				0.109
1 or 2 PIs + 2 NRTIs	165 (59.6)	162 (51.3)	327 (55.1)	
2 NRTIs + 1 NNRTI	98 (35.4)	131 (41.5)	229 (38.6)	
3 NNRTIs and others	14 (5.1)	23 (7.3)	37 (6.2)	
Period of HAART ^a				0.747
1998–2001	142 (51.3)	184 (52.9)	326 (52.2)	
2002–2006	135 (48.7)	164 (47.1)	299 (47.8)	
Months of follow-up ^b	12.0 (11.5–12.0)	12.0 (6.1–12.0)	12.0 (8.0–12.0)	NA
Disease progression ^a				
Overall AIDS-defining events				
AIDS	23 (8.3)	37 (10.3)	60 (9.6)	0.326
Death	21 (7.6)	52 (14.9)	73 (11.7)	0.004
AIDS/death ^d	41 (14.8)	82 (23.6)	123 (19.7)	0.006
PCP ^e	15/94 (16.0)	31/101 (30.7)	46/195 (23.6)	0.015
TB ^e	3/41 (7.3)	20/109 (18.4)	23/150 (15.3)	0.052
Other OIs ^e	13/90 (14.4)	23/92 (25.0)	36/182 (19.8)	0.074
KS ^e	5/37 (13.5)	3/30 (10.0)	8/67 (11.9)	0.380
NHL ^e	6/15 (40.0)	5/16 (31.3)	11/31 (35.4)	0.610

HAART, highly active antiretroviral therapy; HCV, hepatitis C virus; IQR, interquartile range; KS, Kaposi sarcoma; NA, not applicable; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; OI, opportunistic infection; PCP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; PI, protease inhibitor; TB, tuberculosis.

^a*n* (%).

^bMedian (IQR).

^cOesophageal candidiasis, *n* = 50 (24 early arm (EA), 26 deferred arm (DA)); encephalic toxoplasmosis, *n* = 41 (17 EA, 24 DA); Progressive multifocal leukoencephalopathy, *n* = 20 (15 EA, five DA); extrapulmonary cryptococcosis, *n* = 16 (eight EA, eight DA); chronic diarrhoea (*Isospora belli*/*Cryptosporidium parvum*), *n* = 15 (seven EA, eight DA); Mycobacterium avium-complex disease/other mycobacterial diseases, *n* = 12 (eight EA, five DA); *Salmonella* septicaemia, *n* = 10 (one EA, nine DA); cytomegalovirus disease, *n* = 9 (five EA, four DA); chronic *Herpes simplex* infection, *n* = 8 (five EA, three DA); disseminated histoplasmosis, one DA.

^dFor the combined endpoint AIDS/death, only the first event for a single patient is computed; consequently, the result of the sum of rows and columns may be different for this variable.

^eOnly the combined endpoint progression to AIDS/death is reported. For these conditions, no differences in individual endpoints were observed.

Statistically significant *p*-values are typed in bold.

Results

Of the 8833 patients included in the PISCIS Cohort from January 1998 to December 2006, 625 HIV-infected, antiretroviral-naïve individuals were eligible for the analysis (Fig. 1). The clinical characteristics and outcome are described in Table 1.

Baseline clinical and demographic characteristics were broadly similar for patients starting HAART early or late (Table 1) and for each AIDS-defining condition analysed separately (data not shown). In a crude analysis, patients starting HAART in the late arm had significantly higher mortality than patients starting HAART in the early arm ($p = 0.004$). A sub-analysis of each AIDS-defining condition was also performed (see Materials and Methods and Tables 1 and 2).

Patients with PCP at baseline (median CD4⁺ T-cell count, 28 cells/ μ L IQR, (12–53 cells/ μ L)) showed a significant advantage of starting HAART early, as mortality (2.1% in early starters and 15.8% in late starters, $p < 0.001$) and progression to AIDS/death (16% vs. 30.7%, $p = 0.015$) were significantly reduced in a crude analysis (Table 2).

For patients diagnosed with TB at baseline, the median (IQR) CD4⁺ T-cell count was 98 cells/ μ L (29–183 cells/ μ L), the most common HAART regimen was based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and patients starting HAART after 30 days from diagnosis were more likely to achieve the combined endpoint AIDS/death than patients starting early ($p = 0.052$). In late starters, a trend towards greater mortality was also observed ($p = 0.077$). Patients with pulmonary TB starting HAART late had a trend towards higher mortality ($p = 0.066$), whereas those with the extrapulmonary forms had similar mortality rates to those of patients starting HAART early or late ($p = 0.29$).

When OIs other than PCP and TB were analysed globally, patients showed a median CD4⁺ T-cell count of 45 (17–127 cells/ μ L), and those who started HAART late had a greater probability of disease progression ($p = 0.041$) and a trend towards a greater achievement of the combined endpoint AIDS/death ($p = 0.074$).

For AIDS-related neoplasms (KS and NHL), the median CD4⁺ T-cell counts were 146 cells/ μ L (48–277 cells/ μ L) and 120 cells/ μ L (40–254 cells/ μ L), respectively; no association

TABLE 2. Risk factors for AIDS/death; univariate and multivariate Cox regression models

	n	AIDS/death	Univariate			Multivariate		
			HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Treatment								
Immediate	277	41	1	–	–	1	–	–
Deferred	348	82	1.64	1.13–2.39	0.0097	1.83	1.25–2.68	0.0020
OI*								
Tuberculosis	150	24	1	–	–	1	–	–
Kaposi sarcoma	67	7	0.69	0.30–1.61	0.3892	0.79	0.34–1.85	0.5826
Non-Hodgkin lymphoma	31	12	2.51	1.22–5.14	0.0122	2.41	1.15–5.04	0.0199
Pneumocystis jiroveci pneumonia	195	48	1.66	1.00–2.74	0.0474	1.54	0.91–2.63	0.1102
Others	182	36	1.32	0.79–2.24	0.2927	1.36	0.79–2.32	0.2686
Gender								
Male	505	110	1	–	–	1	–	–
Female	120	17	0.66	0.40–1.11	0.1170	0.65	0.38–1.09	0.0997
Age (years)								
<35	185	25	1	–	–	1	–	–
35–55	374	79	1.74	1.10–2.77	0.0194	1.62	1.01–2.58	0.0455
>55	66	23	2.94	1.64–5.028	0.0003	2.31	1.26–4.22	0.0065
Transmission group								
Injecting drug user	176	36	1	–	–	–	–	–
Non-injecting drug user	449	91	1.04	0.70–1.55	0.8352	–	–	–
HIV-1 RNA								
≤100 000	163	29	1	–	–	–	–	–
>100 000	429	93	1.21	0.79–1.83	0.3835	–	–	–
CD4 ⁺ (cells/ μ L)								
<50	318	79	1	–	–	1	–	–
≥50	307	44	0.55	0.38–0.79	0.0014	0.62	0.42–0.92	0.0181
HCV								
Negative	351	58	1	–	–	–	–	–
Positive	164	18	0.64	0.38–1.10	0.1008	–	–	–
Period of HAART								
1998–2001	326	76	1	–	–	1	–	–
2002–2006	299	51	0.76	0.53–1.09	0.1322	0.70	0.49–1.01	0.0550
HAART combinations								
1 or 2 PIs + 2 NRTIs	327	54	1	–	–	–	–	–
2 NRTIs + 1 NNRTI	229	37	0.99	0.65–1.52	0.9683	–	–	–
3 NNRTIs and others	37	4	0.64	0.23–1.78	0.7314	–	–	–

HAART, highly active antiretroviral therapy; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; OI, opportunistic infection; PI, protease inhibitor.
Statistically significant p-values are typed in bold.

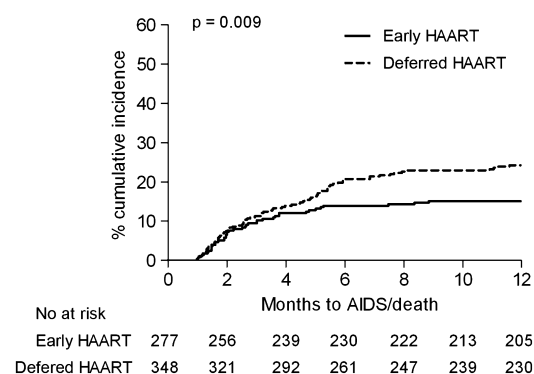


FIG. 2. Overall cumulative incidence of AIDS/death in antiretroviral-naïve patients presenting with an AIDS-defining disease ($N = 625$). p-Values after comparison between the early and deferred highly active antiretroviral therapy (HAART) groups: log-rank test.

was found between timing of HAART and clinical progression and death.

Figs 2 and S1 show Kaplan–Meier plots of the cumulative incidence of the combined endpoint (progression to AIDS/death) overall, for PCP and TB only, and for ‘other OIs’. A greater risk of clinical progression/death was observed overall and for people diagnosed with PCP at baseline if HAART was started after 30 days; however, a trend was only observed for patients with TB or other OIs at baseline.

Table 2 shows the results of univariate and multivariate Cox regression analyses for risk factors associated with progression to AIDS and/or death; the univariate analysis showed that patients starting HAART late had a significantly greater risk of progressing to AIDS or dying, and this association was even more significant after adjustment for other risk factors (hazard ratio (HR) 1.83; 95% CI 1.25–2.68; p 0.002).

Immunological and virological responses to antiretroviral treatment did not differ significantly between patients starting HAART early or late (Table S2).

Seventy-three patients (11.7%) died and 60 (9.7%) were diagnosed with a new AIDS event during follow-up; the causes of death and new AIDS diagnoses are shown in Table S1. It is of note that almost half of the deaths were directly related to AIDS. In most cases, the reason for never starting or delaying HAART was loss to follow-up, especially in immigrants and active injecting drug users.

No differences in the estimates for deferring HAART were observed between the two sensitivity analyses.

Discussion

In western countries, the frequency of diagnosis of an AIDS-defining event at or soon after HIV diagnosis

remains high, despite efforts aimed at earlier testing and access to care (6,7,19). Although late presentation of HIV infection is relatively common in developed countries, only ACTG A5164 has analysed the optimal timing of HAART in patients with an AIDS-defining condition (excluding TB) in this clinical setting (11). The trial concluded that, overall, early initiation of HAART significantly reduced the risk of disease progression and death as compared with late initiation of HAART. Our findings confirmed that, in Europe, late initiation of HAART is independently associated with poorer outcome (multivariate analysis of risk factors) and with faster progression to AIDS/death (survival analysis). PCP is the most frequent OI in late presenters in western countries. Severe pulmonary involvement is often the cause of admission to intensive-care units, and in this clinical setting initiation of HAART is often delayed. In our cohort and in ACTG A5164, progression to AIDS/death was slower for early starters (Table 1; Fig. S1a).

TB is the second most common OI in some European settings and the most common OI worldwide. Almost all randomized clinical trials on timing of HAART in the context of HIV–TB co-infection have been conducted in resource-limited settings, whereas in western countries only observational data are available (20). The SAPIT, CAMELIA and STRIDE trials demonstrated, in a resource-limited setting, a better outcome for early starters (up to 15 days after TB diagnosis) with a low $CD4^+$ count (<50 cells/mm³). For TB meningitis the benefit of early HAART was not demonstrated (21). Our data were collected in a different clinical setting (Spain), with an estimated mortality rate for TB of $<1/100\,000$ (22). We observed a trend towards lower mortality (4.9% in early starters vs. 13.8% in late starters, p 0.077) and slower progression to AIDS/death (p 0.104, log-rank test; Fig. S1b) in HIV-infected patients with TB starting HAART earlier. The category ‘other OIs’ was considered globally, because the small number of cases prevented individual diseases from being considered as independent categories. However, early initiation of HAART was associated with better outcome in terms of progression to AIDS but not in terms of mortality. Therefore, specific recommendations cannot be made for the category ‘other OIs’, owing to the heterogeneous nature of this group (oesophageal candidiasis, encephalic toxoplasmosis, progressive multifocal leukoencephalopathy, extrapulmonary cryptococcosis, cytomegalovirus disease, and other less frequent conditions).

For AIDS-related neoplasms (KS and NHL), no advantages were observed for starting HAART earlier or later, although the sample size does not allow us to draw conclusions on the best timing of HAART in these conditions. However, HAART combined with specific therapy is crucial to improve

the prognosis, although no controlled data are available on the optimal time for initiation of HAART.

One of the main reasons for delaying HAART is the possibility of developing immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), especially in very immunosuppressed patients. In our study, data on IRIS were not collected, although we did observe that mortality was no greater in patients starting HAART during the first 30 days. We can therefore conclude that, in our clinical setting, the fear of IRIS should not be an obstacle to the early initiation of HAART.

Our study has several limitations. First, a confounding bias could have resulted from the clinical decision to start HAART earlier or later. Second, patients not taking HAART who died within the first 30 days were excluded from the analysis, and conclusions are limited for patients surviving beyond this point. Third, the number of patients with OIs such as cryptococcosis, encephalic toxoplasmosis, cytomegalovirus disease and AIDS-related neoplasms is low, thus preventing us from making recommendations on the timing of HAART. Finally, IRIS episodes were not collected, and some of the new OIs diagnosed during the first 3 months of HAART were probably 'unmasked' cases of IRIS rather than newly acquired infections.

In conclusion, patients starting HAART within the first 30 days of their AIDS diagnosis in the PISCIS Cohort are less likely to progress to AIDS and death than patients starting later. For PCP, we obtained similar results to those of the ACTG study (11). Patients with TB starting HAART earlier tended to have a better outcome, especially if they had pulmonary TB. For other OIs, initiating HAART early was considered to be an advantage, even though the sample size did not permit a specific subanalysis for different OIs. More controlled data are needed before the results from clinical trials on TB and non-PCP OIs conducted in resource-limited countries (12–15,21,23) can be extrapolated to western countries.

Acknowledgements

We are indebted to the study participants and to the staff of the HIV units at the study centres for retrieving detailed data on HIV infection.

Author Contributions

Study concept and design: C. Manzardo, J. M. Miro, and A. Esteve. Analysis and interpretation of data: A. Esteve, C. Manzardo, J. M. Miro, and N. Ortega. Management of epidemiological data: A. Esteve, N. Ortega, and J. Casabona. Management of epidemiological and clinical data (local sites): C.

Manzardo, J. M. Miro, D. Podzamczar, J. Murillas, F. Segura, L. Force, C. Tural, J. Vilaró, A. Masabeu, I. Garcia, M. Guadarrama, E. Ferrer, M. Riera, G. Navarro, B. Clotet, and J. M. Gatell. Statistical analysis: A. Esteve and N. Ortega. Preparation and final approval of the manuscript: C. Manzardo, A. Esteve, N. Ortega, D. Podzamczar, J. Murillas, F. Segura, L. Force, C. Tural, J. Vilaró, A. Masabeu, I. Garcia, M. Guadarrama, E. Ferrer, M. Riera, G. Navarro, B. Clotet, J. M. Gatell, J. Casabona and J. M. Miro.

Transparency Declaration

The authors have no conflicts of interest to declare. During 2011, J. M. Miro held an INT10/219 Research Intensification Grant (I3SNS and PRICS programmes) from the Instituto de Salud Carlos III (Madrid, Spain) and the Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya (Barcelona, Spain).

Appendix I: PISCIS Investigators

Coordinators: J. Casabona (Centre d'Estudis Epidemiològics les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT), Badalona), J. M. Miró (Hospital Clínic-Idibaps, Universitat de Barcelona, Barcelona). Field coordinator: A. Gallois (CEEISCAT). Steering committee: J. Casabona, A. Esteve, A. Gallois (CEEISCAT), J. M. Miró (Hospital Clínic-Idibaps, Universitat de Barcelona), D. Podzamczar Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona), J. Murillas (Hospital Son Espases de Mallorca). Scientific committee: J. M. Gatell, C. Manzardo (Hospital Clínic-Idibaps, Universitat de Barcelona, Barcelona), C. Tural, B. Clotet (Fundació Lluita contra la Sida, Fundacio Irsicaixa, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona), E. Ferrer (Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona), M. Riera (Hospital Son Espases de Mallorca, Palma de Mallorca), F. Segura, G. Navarro (Corporació Parc Taulí de Sabadell, Barcelona), L. Force (Hospital de Mataró, Barcelona), J. Vilaró (Hospital General de Vic, Vic, Barcelona), A. Masabeu (Hospital de Palamós, Barcelona), I. García (Hospital General d'Hospitalet), M. Guadarrama (Hospital Comarcal de l'Alt Penedès), C. Cifuentes (Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca), D. Dalmau, À. Jaen (Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Barcelona), C. Agustí (CEEISCAT). Data management: A. Esteve, A. Montoliu (CEEISCAT), I. Pérez (Hospital Clínic-Idibaps, Universitat de Barcelona, Barcelona). Statistical analysis: A. Esteve, A. Montoliu (CEEISCAT). Logistical sup-

port: J. D. Fernández (CEEISCAT), F. Gargoulas (Hospital Son Espases and Hospital Son Llàtzer), A. Gómez (Hospital Comarcal de l'Alt Penedès), J. Curto (Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona). Site investigators: F. Agüero, J. L. Blanco, F. Garcia-Alcaide, M. López-Dieguez, J. Mallolas, E. Martínez, (Hospital Clínic-Idibaps, Universitat de Barcelona, Barcelona), G. Sirera, J. Romeu, A. Jou, E. Negredo, C. Miranda, M.C. Capitan, J.M. Llibre (Fundació Lluita contra la Sida, Fundació Irsicaixa, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona), M. Saumoy, A. Imaz, J. M. Tiraboschi, O. Murillo, F. Bolao, C. Peña, C. Cabellos, M. Masó, A. Vila (Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona), M. Sala, M. Cervantes, M. J. Amengual, M. Navarro, V. Segura (Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell), P. Barrufet, G. Bejarano (Hospital de Mataró, Barcelona), J. Molina, M. Guadarrama, M. Alvaro, J. Mercadal (Hospital Alt Penedès de Vilafranca, Barcelona). Community representatives: J. Fernández (Comitè 1er de Desembre, Barcelona), J. Bertran (RedVIH, Barcelona).

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Figure S1. Overall cumulative incidence of AIDS/death according to the opportunistic infection (OI): (i) *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (N = 195) (ii) Tuberculosis (N = 150), and (iii) Other OIs (N = 182). p values after comparison between the early and deferred HAART groups: log-rank test.

Table S1. New AIDS events and causes of death (N = 625).

Table S2. Immunological and virological response at 3, 6, 9 and 12 months after initiation of HAART.

Please note: Wiley-Blackwell are not responsible for the content or functionality of any supporting materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.

References

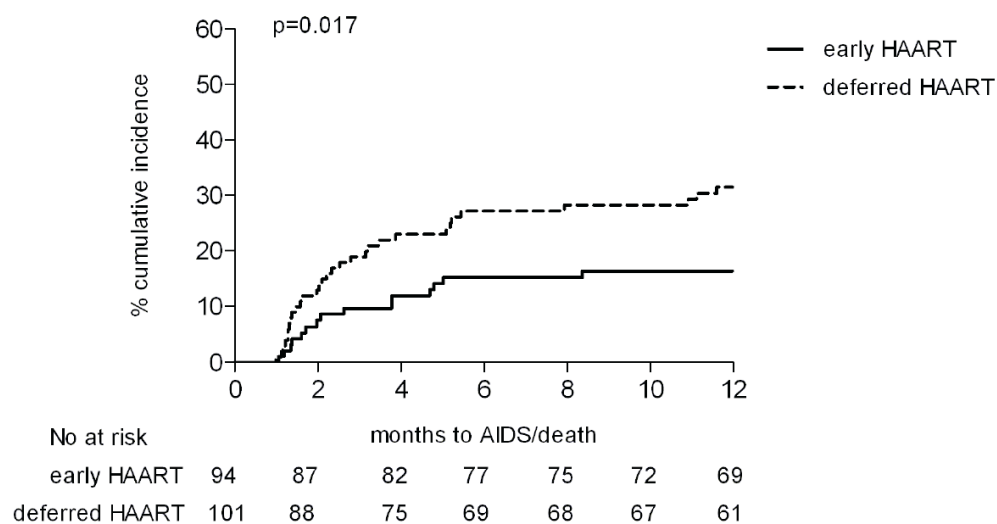
1. Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS et al. HIV Outpatient Study Investigators. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003; 138: 620–626.
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372: 293–299.
3. Girardi E, Sabin CA, Monforte AD. Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46 (suppl 1): S3–S8.
4. Sabin CA, Smith CJ, Gumley H et al. Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 2145–2151.
5. Hocking JS, Rodger AJ, Rhodes DG, Crofts N. Late presentation of HIV infection associated with prolonged survival following AIDS diagnosis: characteristics of individuals. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 503–508.
6. Schwarcz S, Hsu L, Dilley JW, Loeb L, Nelson K, Boyd S. Late diagnosis of HIV infection: trends, prevalence, and characteristics of persons whose HIV diagnosis occurred within 12 months of developing AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 491–494.
7. Sobrino Vegas P, García San Miguel L, Caro-Murillo AM et al. Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res* 2009; 7: 224–230.
8. Mussini C, Manzardo C, Johnson M et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS* 2008; 22: 2461–2469.
9. French MA. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; 4: 16–21.
10. Manzardo C, Zaccarelli M, Agüero F, Antinori A, Miró JM. Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment-naïve HIV-infected individuals with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46 (suppl 1): S9–S18.
11. Zolopa A, Andersen J, Powderly W et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009; 4: e5575.
12. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010; 362: 697–706.
13. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011; 365: 1492–1501.
14. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1471–1481.
15. Havlir DV, Kendall MA, Ive P et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1482–1491.
16. Jaen A, Casabona J, Esteve A et al. Clinical-epidemiological characteristics and antiretroviral treatment trends in a cohort of HIV infected patients. The PISCIS Project. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 525–531.
17. Jaen A, Esteve A, Miro JM et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 212–220.
18. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT). Sistema integrat de vigilància epidemiològica de la SIDA/VIH/ITS a Catalunya (SIVES). Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, 2011. Document tècnic: núm. 20.
19. Borghi V, Girardi E, Bellelli S et al. Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992–2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49: 282–286.
20. Velasco M, Castilla V, Sanz J et al. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. COMESEM Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 148–152.

21. Török ME, Yen NTB, Chau TTH et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1374–1383.
22. World Health Organization. *Global tuberculosis control*. Geneva: WHO, 2011. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html (last accessed 18 November 2011).
23. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1532–1538.

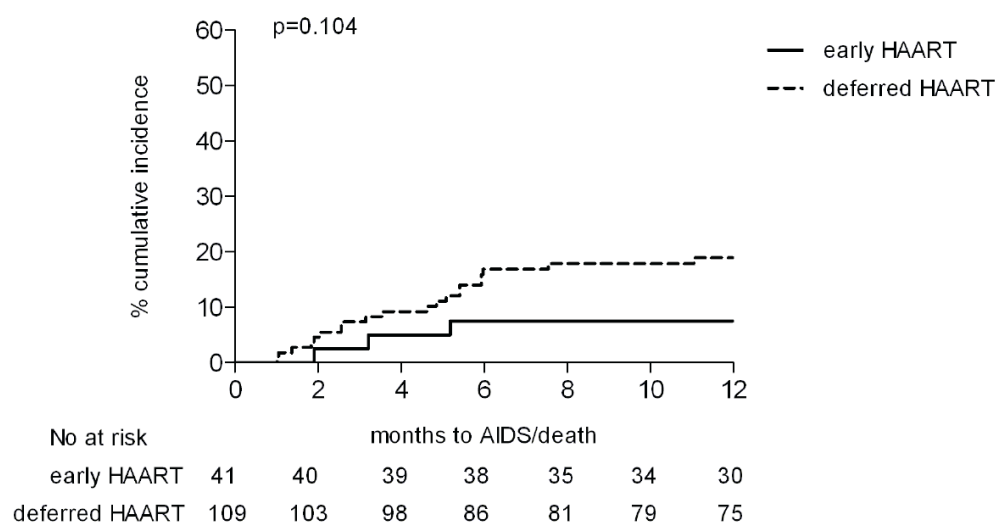
Información Suplementaria Trabajo 3

Figure S1.

a)

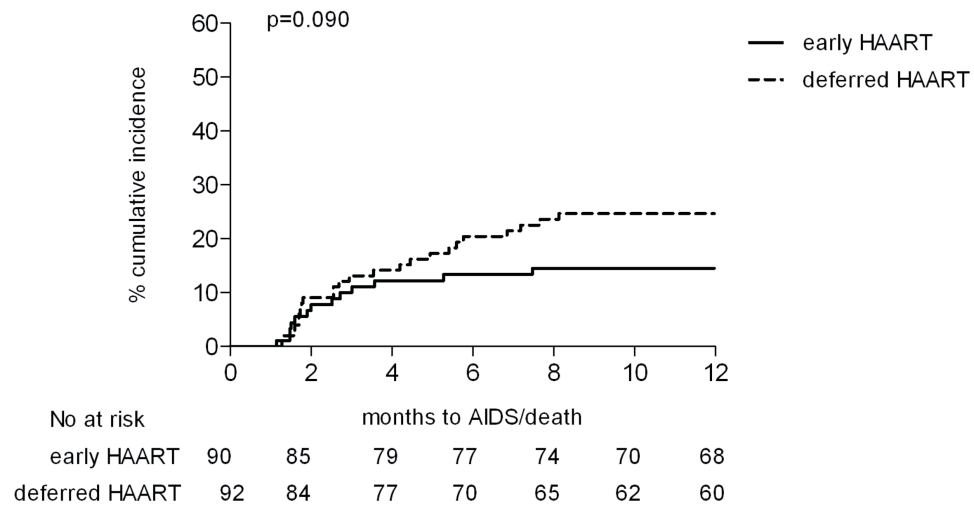


b)



V.Resultados

c)



V.Resultados

Table S1. New AIDS events and causes of Death (N=625)

New AIDS events*				
Overall	23 (41.3)	37 (58.7)	60 (100)	P=0.406
CMV disease	5	6	11 (18.3)	
TB	5	5	10 (16.6)	
KS	3	5	8 (13.3)	
MAC	1	6	7 (11.6)	
Extrapulmonar Cryptococosis	2	4	6 (10)	
Other OIs ^a	8	11	19 (31.6)	
Causes of death*				
Overall	21 (28.8)	52 (71.2)	73 (100)	P=0.004
AIDS	13	22	35 (48)	
AIDS-related infections	7	14	21 (28.8)**	
AIDS-related malignancies	4	6	10 (13.7)***	
Non-specified AIDS	2	2	4 (5.4)	
Non-AIDS related malignancies	2	4	6 (8.2)	
Non-AIDS-related infections	1	12	13 (17.8)	
Organ-related	3	4	7 (9.6) ¶	
Other causes	2	11	12 (16.4)	

CMV, Cytomegalovirus; KS, Kaposi sarcoma; MAC, *Mycobacterium avium* complex; NHL, non-Hodgkin lymphoma.

PML, progressive multifocal leukoencephalopathy;

*n (%).

^aEncephalic toxoplasmosis, n=4 (all da); esophageal candidiasis, n=4 (2 ea, 2 da); PML, n=3 (2 ea, 1 da); severe HSV infection, n=3 (1 ea, 2 da); PCP, n=2 (1 for each arm); recurrent pneumonia (2 ea); NHL, n=1 (da)

** 8 PML (5 ea, 3 da), 4 tuberculosis (2 ea; 2 da), 3 PCP (all da), 3 cerebral toxoplasmosis (all da), 2 cryptococcal disease (1 for each arm), 1 cytomegalovirus disease (da).

*** 8 non-Hodgkin lymphoma (3 ea, 5 da), 2 Kaposi sarcoma (1 for each arm).

¶ 4 heart-related, 2 lung-related, 1 liver-related.

Table S2. Immunological and virological response at 3, 6, 9, and 12 months after initiation of HAART

	Early HAART	3 months	6 months	9 months	12 months
CD4 cells/μL	Median increase after initiation of HAART*				
Early	39 (15 to 118)	+56	+73	+77	+142
Deferred	58 (23 to 148)	+29	+43	+81	+94
HIV-1 RNA	% of patients with HIV-1 RNA <500 copies/mL*				
Early	5.3 (4.9 to 5.7)	79.0	88.1	84.2	90.7
Deferred	5.4 (5.0 to 5.7)	79.7	86.9	91.4	87.2

HAART, highly active antiretroviral therapy.

* Differences were not significant for all timepoints.

Trabajo 4:

Ensayo clínico randomizado que compara la reconstitución inmunológica de una pauta basada en un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (efavirenz) con una basada en un inhibidor de la proteasa (indinavir potenciado con ritonavir) en pacientes muy inmunodeprimidos (recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 100 céls/ μ L).

Artículo:

Miró JM, Manzardo C, Pich J, Domingo P, Ferrer E, Arribas JR, Ribera E, Arrizabalaga J, Loncá M, Cruceta A, de Lazzari E, Fuster M, Podzamczek D, Plana M, Gatell JM; Advanz Study Group. Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive HIV type 1-infected patients using a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based or a boosted protease inhibitor-based antiretroviral regimen: three-year results (The Advanz Trial): a randomized, controlled trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010 Jul; 26(7):747-57.



Immune Reconstitution in Severely Immunosuppressed Antiretroviral-Naive HIV Type 1-Infected Patients Using a Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Based or a Boosted Protease Inhibitor-Based Antiretroviral Regimen: Three-Year Results (The Advanz Trial): A Randomized, Controlled Trial

José M. Miró¹, Christian Manzardo¹, Judith Pich¹, Pere Domingo², Elena Ferrer,³ José R. Arribas,⁴ Esteban Ribera,⁵ Julio Arizabalaga,⁶ Montserrat Loncá,¹ Anna Cruceta,¹ Elisa de Lazzari,¹ Montserrat Fuster,² Daniel Podzamczar,³ Montserrat Plana,¹ José M. Gatell,¹ and the Advanz Study Group*

Abstract

Late diagnosis of HIV-1 infection is quite frequent in Western countries. Very few randomized clinical trials to determine the best antiretroviral treatment in patients with advanced HIV-1 infection have been performed. To compare immune reconstitution in two groups of very immunosuppressed (less than 100 CD4⁺ cells/ μ l), antiretroviral-naive HIV-1-infected adults, 65 patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive zidovudine + lamivudine + efavirenz (group A, 34 patients) or zidovudine + lamivudine + ritonavir-boosted indinavir (group B, 31 patients). The median (interquartile range) CD4⁺ cell increase after 12 and 36 months was +199 (101, 258) and +299 (170, 464) cells/ μ l in the efavirenz arm and +136 (57, 235) and +228 (119, 465) cells/ μ l in the ritonavir-boosted indinavir arm ($p > 0.05$ for all time points). The proportion (95% confidence interval) of patients achieving HIV-1 RNA levels under 50 copies/ml was significantly greater in the efavirenz arm at 3 years by the intention-to-treat analysis [59% (41%, 75%) vs. 23% (10%, 41%)], whereas no differences were found in the on-treatment analysis. Immune activation (CD8⁺CD38⁺ and CD8⁺CD38DR⁺ T cells) was significantly lower for the efavirenz arm from month 6 to month 24. Adverse events were more frequent in the ritonavir-boosted indinavir arm. Almost all cases of disease progression and death were observed in the first year of treatment, with no significant differences between the two arms ($p = 0.79$ by the log-rank test). At 1 and 3 years, the immune reconstitution induced by an efavirenz-based regimen in very immunosuppressed patients was at least as potent as that induced by a ritonavir-boosted protease inhibitor-based antiretroviral regimen.

Introduction

LATE DIAGNOSIS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY virus type 1 (HIV-1) infection is not uncommon in Western countries.¹ In a British cohort of patients diagnosed with HIV-1 infection between 1996 and 2003, 15.3% (110/719) had a CD4⁺ cell count below 50 cells/ μ l.² In a U.S. study carried out in San Francisco, 39% of HIV-1-infected individuals were

diagnosed within 12 months or less before developing AIDS.³ In a Spanish prospective cohort study on antiretroviral-naive HIV-1-infected individuals, 18% (292/1591) had category C CDC criteria and 32% had a CD4⁺ cell count below 200 cells/ μ l at enrollment.⁴

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has been shown to result in good control of HIV-1 infection when started in HIV-1-infected individuals with a CD4⁺ T lymphocyte

¹Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

²Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain.

³Hospital Bellvitge-IDIBELL, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

⁴Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, Spain.

⁵Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

⁶Hospital de Donostia, San Sebastian, Spain.

*The Advanz Study Group Investigators are listed in Appendix I.

count above 200 cells/ μ l.⁵ Current recommendations support initiating antiretroviral therapy with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or a pharmacologically enhanced protease inhibitor (PI), that is, a boosted PI.⁶ However, a late diagnosis of HIV-1 infection means that some patients must start HAART when HIV-1 has already severely impaired their immune function. Furthermore, international guidelines do not specify which is the best antiretroviral treatment in patients with a low CD4⁺ cell count, since clinical trials on HAART usually exclude patients with less than 100 cells/ μ l and recent opportunistic infections (OI). In this clinical setting, physicians tend to prefer the boosted PI-based antiretroviral regimens,⁷ probably because of their stronger genetic barrier, thus avoiding the selection of resistant viral strains that could affect long-term virological response.⁸ However, very few controlled studies have directly compared the immunological, virological, and clinical outcomes of an NNRTI-based antiretroviral regimen with those of a boosted PI-based antiretroviral regimen in very immunosuppressed patients.^{9,10}

The aim of this randomized clinical trial was to compare the immune reconstitution after NNRTI (efavirenz)-based HAART with that after a boosted PI (indinavir-ritonavir)-based regimen in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients.

Materials and Methods

Design overview

In this open-label trial, HIV-1-infected patients with a CD4⁺ cell count lower than 100 cells/ μ l were randomly assigned to receive an NNRTI-based antiretroviral regimen or a boosted PI-based regimen. Enrollment was between November 2001 and January 2003 and the last patient visit was on July 7, 2006. The study was approved by the ethics committees of the participating hospitals and the Spanish Medicines Agency, and conducted in compliance with the Declaration of Helsinki, good clinical practice guidelines, and local regulations. Patients were adequately informed and signed a written informed consent form before enrollment.

Setting and participants

This trial was conducted in six infectious diseases clinics in Spain. Study investigators recruited participants from among their patients after reviewing their medical records and completing screening procedures to assess eligibility. HIV-1-infected adults (age over 18 years) were eligible if they were antiretroviral naïve and had a baseline CD4⁺ cell count below 100 cells/ μ l. Patients were excluded if they presented an active opportunistic disease requiring parenteral treatment or any contraindication to the study drugs. Female patients were excluded if they were pregnant or breastfeeding.

Randomization and interventions

A centralized computer-generated process assigned eligible patients to one of two treatment arms. Eligible patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive zidovudine (ZDV, 300 mg bid) plus lamivudine (3TC, 150 mg bid) (Combivir) with either efavirenz (Sustiva 600 mg qd) as the NNRTI or indinavir-ritonavir (Crixivan/Norvir 800/100 mg bid) as the ritonavir-boosted protease inhibitor-based regi-

men. Patients with previous clinical events included in category C of the 1993 classification of the Centers for Disease Control and Prevention¹¹ started antiretroviral treatment between 2 and 6 weeks after diagnosis.

Outcomes and follow-up

Screening included a clinical assessment and laboratory evaluations: plasma HIV-1 RNA, T-lymphocyte subsets, hematology, and clinical biochemistry. After randomization, on-study evaluation included clinical visits at baseline and weeks 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, and every 3 months thereafter. Plasma HIV-1 RNA was assessed at each visit using the local HIV-1 assay. Qualitative immunological studies were performed at baseline and every 6 months until month 24. Viral resistance at the time of virological failure was tested for all patients who met the criteria for virological failure. Adherence to therapy and changes in body fat distribution were not measured.

Outcomes and measurements

This study compared the median increase in the number of CD4⁺ lymphocytes at 12 months in the two arms as its primary objective, with a secondary comparison at months 24 and 36. Secondary endpoints were the proportion of patients with a plasma HIV-1 viral load below 50 copies/ml, the incidence of side effects, qualitative analysis of immune reconstitution, disease progression, and death. Virological failure was defined as detectable HIV-1 RNA levels (at least 50 copies/ml) in two consecutive determinations. Treatment failure was defined as virological failure, loss to follow-up, treatment arm switch or discontinuation of study medication because of toxicity or for any other reason (changes within the same class of antiretrovirals were allowed), clinical disease progression (any new clinical event included in category C of the 1993 CDC classification¹¹), or death.

Immunological studies

Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were obtained by separation on a Ficoll-Hypaque (Biomedics-Biomérieux, Madrid, Spain) centrifugation gradient. Subpopulations of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ cells were determined by three-color flow cytometry at baseline and at months 6, 12, and 24 thereafter. The following monoclonal antibodies were used: CD3-peridinin chlorophyll protein (PerCP), CD4-PerCP, CD8-PerCP, CD4-fluoroisothiocyanate (FITC), CD8-phycoerythrin (PE), HLA DR-FITC, CD28-PE, CD38-PE, CD45RO-PE, and CD45RA-FITC (all from Becton Dickinson, Mountain View, CA). Mouse immunoglobulin isotypes conjugated with PerCP, PE, or FITC were always used as negative controls for nonspecific binding. The stained cells were analyzed on a FACSCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA) flow cytometer. Lymphocytes were gated on the basis of forward and side scatter parameters. The gating region was referred to an FL3/SS histogram, where an FL3⁺(CD3⁺, CD4⁺, or CD8⁺) region was defined. This region was further analyzed for the expression of FL1 and FL2. Data were analyzed using CELL-QUEST software (Becton Dickinson).

PBMC proliferation assays were performed as described elsewhere.¹² PBMCs were washed twice and resuspended at 2×10^6 /ml in protein-free medium X-VIVO 10. Cultures were performed in triplicate in 4- or 7-day assays using 10^5 or

2×10^5 cells/well in 96 round-bottomed microplates. Cells were cultured in the absence or presence of PHA 0.5%, OKT3 10 ng/ml alone or in combination with anti-CD28 100 μ g/ml, PWM 10 μ g/ml, tetanus toxoid 2750 U, cytomegalovirus antigen 10 μ g/ml, and recombinant HIV-1 proteins (p24 and gp160) 5 μ g/ml. Incorporation of tritium-labeled thymidine was assessed for the last 18 h of culture. Results are expressed as the stimulation index calculated for each sample as the ratio between the counts per minute (cpm) for the stimulated cultures and the cpm for the nonstimulated cultures. Positive antigen-specific responses were defined as more than 3000 cpm and a stimulation index greater than 3.

Virological studies and resistance tests

Plasma HIV-1 RNA copy levels were evaluated using the commercially available AMPLICOR quantitative restriction transcriptase-polymerase chain reaction assay (Roche Diagnostic Systems, Branchburg, NJ) according to the manufacturer's instructions. The lower limit of detection of the assay was 200 copies/ml. Samples with less than 200 copies/ml were retested using Ultra Direct Assay (Roche Molecular Systems, Alameda, CA) with a lower limit of quantification of 50 copies/ml.

In cases of virological failure, serum samples were obtained and stored at -80°C until genotypic resistance tests were performed. All samples were tested using the ViroSeq HIV-1 genotyping system according to the manufacturer's instructions (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Adverse events

Evaluation of adverse events included spontaneous patient reports, open-ended questioning by the physician, physical examination, and assessment of laboratory test abnormalities. These were reported on case report forms in which the investigator was asked to assess the possible cause and the relationship with the study drugs. The severity of toxic effects was assessed using the AIDS Clinical Trial Group toxicity grading scale.¹³

Statistical analysis

Patients were followed for the entire trial regardless of whether they prematurely discontinued the assigned therapy. All randomized patients, except those who were found to have violated an entry criterion and those who never started the study medication, were included in the analysis. In the intention-to-treat analysis, treatment was considered to have failed in all patients who died, had a new category C event, withdrew consent, were lost to follow-up, had virological failure, or changed the antiretroviral drug class because of an adverse event, but not if the new drug was from the same class (from efavirenz to nevirapine or from indinavir/ritonavir to lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir). In the analysis of patients by treatment received (on-treatment analysis), treatment failure was defined by death, the appearance of a new category C event, or virologic failure. Data on patients who withdrew consent, were lost to follow-up, changed treatment arm, or stopped study medication were censored.

The sample size was calculated on the basis of the immunological endpoint and the immune response was based on a

study that overviewed the effectiveness of triple combination therapies in antiretroviral-naïve patients who did not have advanced infection¹⁴ and in a retrospective case-control study in patients who did.¹⁵ The sample size was computed to detect differences of 50 cells/ μ l in the CD4⁺ lymphocytes at week 48, assuming a mean increase of between 168 cells/ μ l (95% CI, 145–191)¹⁴ and 185 cells/ μ l¹⁵ in the protease inhibitor arm. A total of 30 patients per group were required for the noninferiority assessment with a two-sided alpha level of 0.05 and a statistical power of 80%.

Continuous variables were described as the median with the interquartile range and were represented with a box-whiskers plot. Categorical variables were represented as an absolute value and percentage of the total group. Fisher's exact test was used to compare dichotomous variables. Differences in continuous variables between the groups were analyzed using the Mann-Whitney test. The time to disease progression and death was estimated with the Kaplan-Meier method. The equality of the distributions of the times to an event among the groups was estimated using the generalized log-rank test.

Statistical analysis was performed using Stata software (StataCorp 2003, Stata Statistical Software, Release 8.0, College Station, TX).

Results

Baseline patient characteristics

Between November 2001 and January 2003, 76 patients were assessed for inclusion in the study. Of these, 70 were found eligible and were randomized to the treatment arms; four patients in the indinavir/ritonavir arm and one patient in the efavirenz arm never started the study medication (Fig. 1) and were excluded from the final analysis. Sixty-five patients were finally enrolled in the study. Thirty-four received an NNRTI-based regimen and 31 received a boosted PI-based regimen. The baseline characteristics of the patients were similar between the groups (Table 1). Patients were predominantly male and were between 28 and 75 years old. For 29 out of 65 patients (44.6%), the route of HIV-1 infection had been heterosexual sex. The median CD4⁺ cell count was 41 cells/ μ l (interquartile range, 25–66.5). The median viral load was 5.54 log₁₀/ml (interquartile range, 5.11–5.80). Almost half of the patients had previously experienced category C events.

Immune response

By both the intention-to-treat and the on-treatment analyses, the median increase in CD4⁺ cell count after 12, 24, and 36 months was +199 (IQR 101–258), +226 (IQR 200–296), and +299 (IQR 170–464) cells/ μ l in the NNRTI arm and +136 (IQR 57–235), +168 (IQR 115–332), and +228 (IQR 119–465) cells/ μ l in the boosted-PI arm (p = nonsignificant for all time points by the Mann-Whitney test, Fig. 2). No differences were found between the arms in the proportion of patients reaching a CD4⁺ cell count above 200 cells/ μ l at any time point (after 12, 24, and 36 months it was 47%, 77%, and 100% in the efavirenz arm and 61%, 82%, and 84% in the boosted-PI arm). The immune reconstitution induced by an efavirenz-based regimen was at least as potent as that induced by a ritonavir-boosted protease inhibitor-based regimen at month 12 (median difference of 39 with a 95% CI of –36,115).

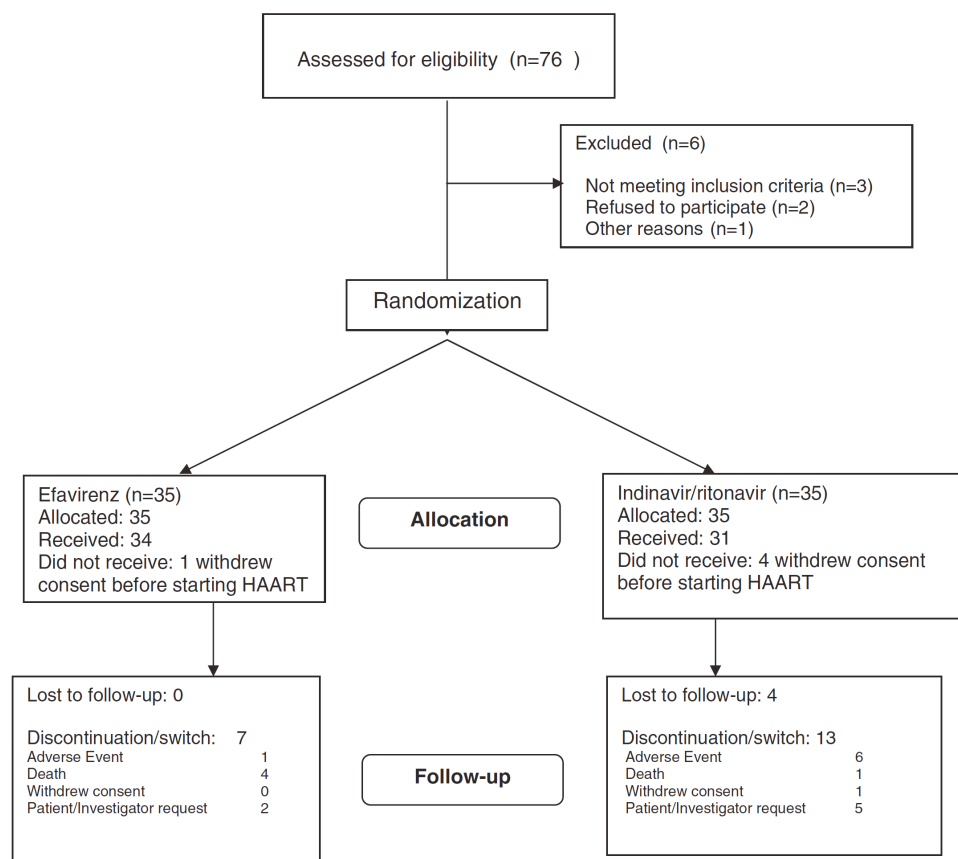


FIG. 1. Study flow diagram.

By the “on-treatment” analysis, there were no significant group differences at 24 months in proliferative responses to mitogens (PHA, PMW, CD3⁺CD28⁺), recall antigens, and T cell subsets (naive and memory phenotypes, CD28⁺ in CD4⁺ and CD8⁺ T cells) between the efavirenz and indinavir-ritonavir arms (data not shown). However, efavirenz users had significantly lower levels of immune system activation markers CD4⁺CD38⁺, CD4⁺CD38⁺DR⁺, CD8⁺CD38⁺, and CD8⁺CD38⁺DR⁺ cells (Table 2, Fig. 3).

Virological and resistance outcomes

By the intention-to-treat analysis, the percentage of patients who had reached the protocol-defined endpoint of plasma viral load under 50 copies/ml at 12, 24, and 36 months was significantly higher in the NNRTI arm at 2 and 3 years, whereas no differences were found by the on-treatment analysis (Fig. 4). There were 12 virological failures (five in the NNRTI arm and seven in the boosted-PI arm) (Table 3).

Clinical outcomes

Eleven patients (six in the efavirenz arm and five in the indinavir-ritonavir arm) developed a new CDC category C event and five patients died (four in the in the efavirenz arm and one in the boosted-PI arm) (Table 4). The Kaplan–Meier curve for new CDC category C events and death (Fig. 5) does

not show any significant difference between the study arms. Fourteen patients stopped their assigned HAART (three in the efavirenz arm and 11 in the indinavir-ritonavir arm, $p = 0.014$) and five patients were lost to follow-up or withdrew consent (all in the boosted-PI arm). Table 4 summarizes study outcomes by the intention-to-treat and on-treatment analysis.

Safety outcomes

The overall incidence of adverse events was significantly lower in the NNRTI group (four patients, 12%) than in the boosted-PI group (14 patients, 45%) ($p < 0.01$). Table 4 summarizes reported adverse events by study arm. Twenty-seven patients changed efavirenz (three switched to nevirapine and two to lopinavir-ritonavir) or indinavir-ritonavir (nine to lopinavir-ritonavir, two to atazanavir-ritonavir, eight to efavirenz, and three to nevirapine) because of adverse events.

There were no significant differences in triglyceride, total cholesterol, or glucose levels between the two groups at all time points. No significant differences from baseline were observed ($p > 0.05$ by the Mann–Whitney test for all time points). Zidovudine was switched in 16/65 patients (24.5%, eight in the efavirenz arms and eight in the indinavir-ritonavir arm): in 13 patients due to myelotoxicity (anemia and/or neutropenia) and in a further three patients for other reasons.

TABLE 1. BASELINE DEMOGRAPHICS^{a,b}

Characteristics	NNRTI (n = 34)	PI (n = 31)
Age, years; median (range)	43 (28–66)	43 (29–75)
Men, n (%)	26 (76)	26 (84)
Risk group, n (%)		
Homosexual	11 (32)	11 (35)
Heterosexual	14 (41)	15 (48)
IVDU	7 (21)	4 (13)
Other/unknown	2 (6)	1 (3)
Category C at baseline, n (%)	17 (50)	17 (55)
PCP	9	7
Cerebral toxoplasmosis	3	1
Esophageal candidiasis	1	0
Extrapulmonary cryptococcosis	1	1
Pulmonary TB	1	1
Lymphoma	2	0
CMV retinitis	0	1
PML	0	1
Wasting syndrome	0	5
CD4 ⁺ cell count, median (IQR)	39.5 (28–66)	46 (21–70)
Plasma viral load (log ₁₀ /ml), median (IQR)	5.7 (5.3–5.8)	5.4 (5.0–5.7)
HBsAg, n (%)	2 (6)	5 (17)
HCV ⁺ , n (%)	8 (24)	7 (23)
Glucose (mg/dl), median (IQR)	84.50 (76–91)	90.13 (80–97.5)
Total plasma cholesterol (mg/dl), median (IQR)	162 (141.5–192)	149 (131–191)
Triglycerides (mg/dl), median (IQR)	127 (96–165)	135 (88–160)

^aCMV, cytomegalovirus; HBsAg, surface antigen of hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; IVDU, intravenous drug users; PCP, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; TB, tuberculosis.

^bTo convert value for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.056. To convert value for plasma cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert value for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129.

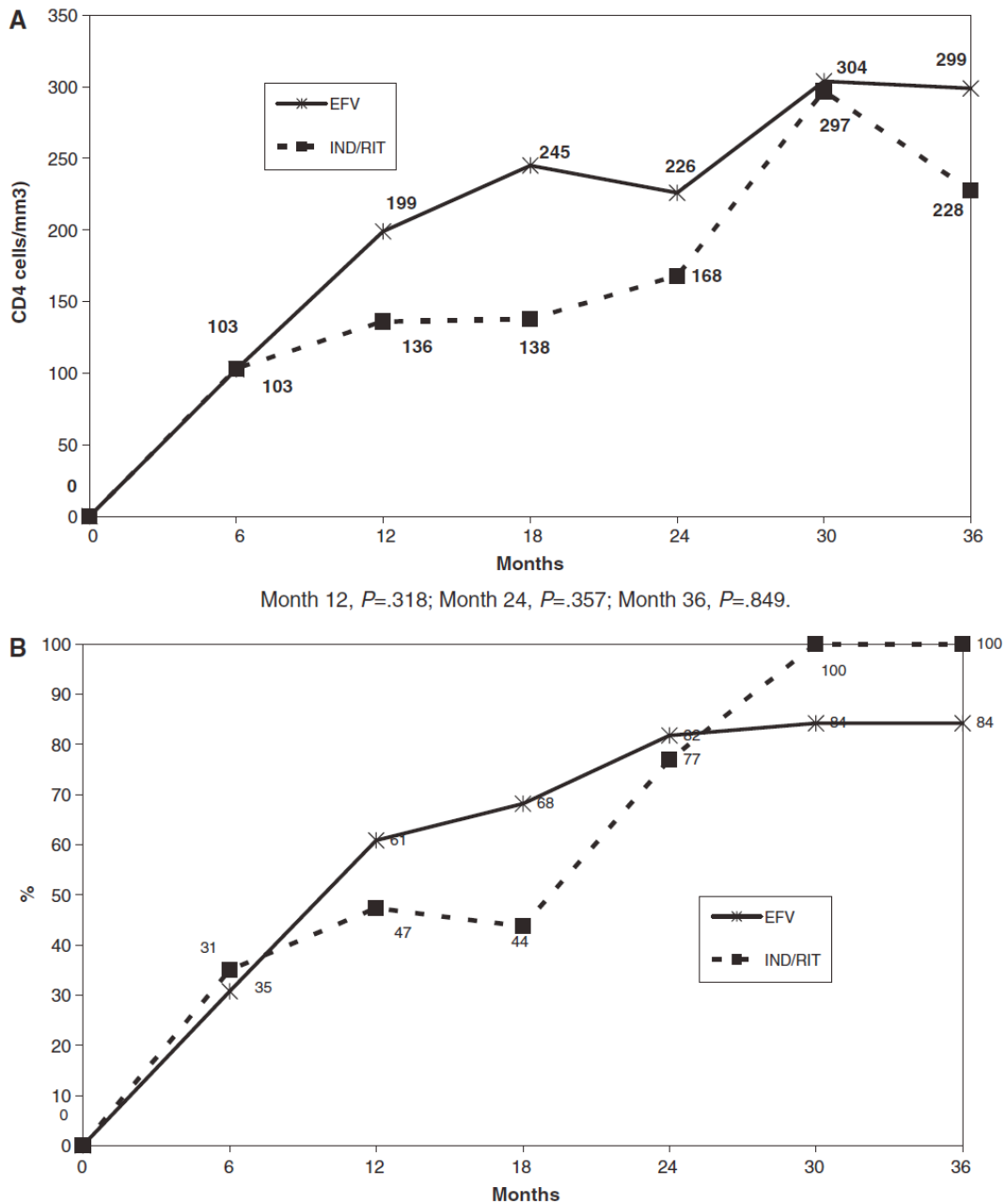
In the efavirenz arm, five patients switched to stavudine, three to tenofovir, and one to didanosine; in the indinavir/ritonavir arm, four patients switched to stavudine, five to tenofovir, and one to didanosine.

Discussion

The ADVANZ study is one of the first randomized clinical trials to directly compare an NNRTI and boosted PI-based regimen in HIV-1-infected patients with very advanced disease at the time of their diagnosis. The results showed that the immune reconstitution induced by an efavirenz-based regimen at 3 years was at least as potent as that induced by a boosted PI-based regimen (indinavir-ritonavir). The antiviral efficacy was similar in both arms at 1 year by intention-to-treat analysis. However, the efavirenz-based regimen was more effective than a boosted PI-based regimen at 2 and 3 years. On-treatment analysis revealed no significant differences in efficacy between the two arms. As for virological failure, almost 50% of patients whose regimen failed in the efavirenz arm developed mutations against two classes of antiretroviral drugs (NRTIs and NNRTIs), thus confirming, as expected, a trend toward a better genetic barrier for pharmacologically enhanced PI, which allow more therapeutic options after the first failure. In both arms, almost all deaths and disease progression episodes occurred within the first year of treatment, suggesting that after this period, survivors have a good prognosis at 3 years. It is noteworthy that new CDC category C events appearing in the first 6 months after starting HAART may be due to an immune reconstitution syndrome unmasking a subjacent opportunistic infection.

From the point of view of qualitative immunological studies, most patients recovered lymphoproliferative responses to mitogens, with no significant differences between the two arms. No patients showed a response to HIV-1 recombinant glycoprotein 160 or p24, or to CMV or tetanus toxoid, according to results obtained in a small cohort study in treatment-experienced advanced patients.¹⁶ An association between markers of immune activation and progression to clinical AIDS and death has been reported, with the intensity of CD38 staining on CD8⁺ T cells being the most strongly correlated parameter. Several studies have assessed the progress of immune activation with HAART and its correlation with the control of viral replication.^{17–23} The decreases in immune activation induced by the two regimens were compared. For both the PI and the NNRTI arms, the median proportion of CD4⁺ and CD8⁺ T cells expressing surface activation markers CD38 and HLA-DR decreased, but immune activation was significantly lower in the efavirenz arm from month 6 until month 24, suggesting that in very immunosuppressed patients, an efavirenz-based regimen could lead to a more reduced activation of the immune system. The intention-to-treat analysis showed that this significant reduction in immune activation in the efavirenz arm corresponded to a better suppression of HIV-1 replication at 24 months but not to a better immune reconstitution. Therefore, the clinical implications of this previously unreported finding should be explored in a more powerful study.

As for safety, efavirenz was better tolerated than indinavir/ritonavir and zidovudine was switched in almost 25% of patients due to myelotoxicity (anemia and/or neutropenia).



Months	0	6	12	18	24	30	36
EFV	34	26	23	22	22	19	19
IND/RIT	31	20	19	16	13	8	6

FIG. 2. (A) Median increase in CD4⁺ cell count by the on-treatment analysis (p not significant for all time points by the Mann-Whitney U -test). (B) Percentage of patients with CD4⁺ >200/ μ L, on-treatment analysis (p not significant for all time points by the Fisher exact test). EFV, efavirenz; IND/RIT, indinavir/ritonavir.

TABLE 2. ON TREATMENT PHENOTYPE OUTCOME RESULTS

	EFV	IND/RIT	p		EFV	IND/RIT	p
CD4%				CD8%			
Baseline	2.7 (1.2–5.1)	2.7 (1.3–5.7)	NS	Baseline	34.0 (20.0–50.2)	39.5 (28.9–48.5)	NS
Month 6	11.2 (8.4–13.9)	9.4 (8.3–11.9)	NS	Month 6	56.4 (47.7–63.1)	53.2 (45.8–61.7)	NS
Month 12	10.8 (8.8–13.8)	9.8 (5.5–14.4)	NS	Month 12	59.2 (49.8–64.4)	55.3 (44.1–63.6)	NS
Month 24	14.7 (12.1–19.1)	13.7 (7.6–18.8)	NS	Month 24	49.8 (39.2–58.6)	50.0 (36.6–60.7)	NS
CD4 ⁺ CD28 ⁺				CD8 ⁺ CD28 ⁺			
Baseline	65.2 (44.6–92.8)	72.2 (52.2–94.1)	NS	Baseline	23.0 (16.9–37.8)	27.2 (14.9–34.8)	NS
Month 6	84.6 (77.7–93.8)	89.3 (78.0–93.4)	NS	Month 6	37.1 (27.2–50.7)	36.8 (25.3–42.7)	NS
Month 12	88.8 (80.2–96.8)	55.3 (44.1–63.6)	NS	Month 12	36.4 (21.9–43.9)	31.8 (21.6–40.2)	NS
Month 24	89.9 (82.2–97.2)	89.6 (74.9–98.2)	NS	Month 24	33.7 (26.7–49.6)	42.1 (23.2–49.8)	NS
CD4 ⁺ CD38 ⁺				CD4 ⁺ CD38 ⁺ DR ⁺			
Baseline	76.8 (67.0–87.5)	79.2 (65.1–85.7)	NS	Baseline	28.8 (17.7–43.2)	28.4 (21.0–50.0)	NS
Month 6	44.2 (40.1–57.9)	56.6 (49.3–66.5)	0.006	Month 6	9.5 (8.3–15.1)	13.2 (10.7–16.7)	NS
Month 12	49.1 (31.7–57.9)	55.6 (46.5–64.4)	0.060	Month 12	4.8 (3.4–7.3)	10.2 (6.0–12.4)	.001
Month 24	41.7 (35.3–58.0)	53.2 (51.8–58.7)	0.220	Month 24	3.7 (2.3–5.4)	4.8 (4.5–13.2)	.038
CD4 RA ⁺ RO ⁻				CD4 RA ⁻ RO ⁺			
Baseline	18.4 (5.8–28.4)	11.4 (7.9–23.3)	NS	Baseline	53.8 (35.5–67.7)	63.5 (32.8–71.8)	NS
Month 6	17.7 (5.4–26.0)	14.5 (7.4–20.4)	NS	Month 6	68.1 (59.4–78.3)	72.6 (69.2–77.6)	NS
Month 12	22.3 (10.6–32.6)	18.5 (10.5–2.5)	NS	Month 12	69.5 (57.9–78.9)	73.1 (61.9–77.2)	NS
Month 24	26.5 (14.9–33.0)	23.4 (16.7–27.4)	NS	Month 24	62.3 (49.9–77.1)	67.6 (59.1–74.1)	NS
CD8 CD38 ⁺				CD8 ⁺ CD38 ⁺ DR ⁺			
Baseline	92.1 (85.8–96.6)	89.7 (80.6–95.7)	NS	Baseline	33.4 (27.2–44.0)	36.8 (25.8–49.9)	NS
Month 6	63.2 (47.5–72.9)	68.0 (64.0–84.3)	0.014	Month 6	15.1 (12.2–20.4)	28.8 (19.8–33.7)	0.001
Month 12	48.7 (27.2–63.0)	67.5 (60.9–81.2)	0.001	Month 12	11.8 (8.0–16.0)	20.1 (16.4–23.9)	0.000
Month 24	32.7 (20.9–49.6)	58.3 (45.6–62.3)	0.003	Month 24	6.2 (5.5–9.9)	18.4 (9.4–25.4)	0.003

EFV, efavirenz; IND/RIT, indinavir/ritonavir.

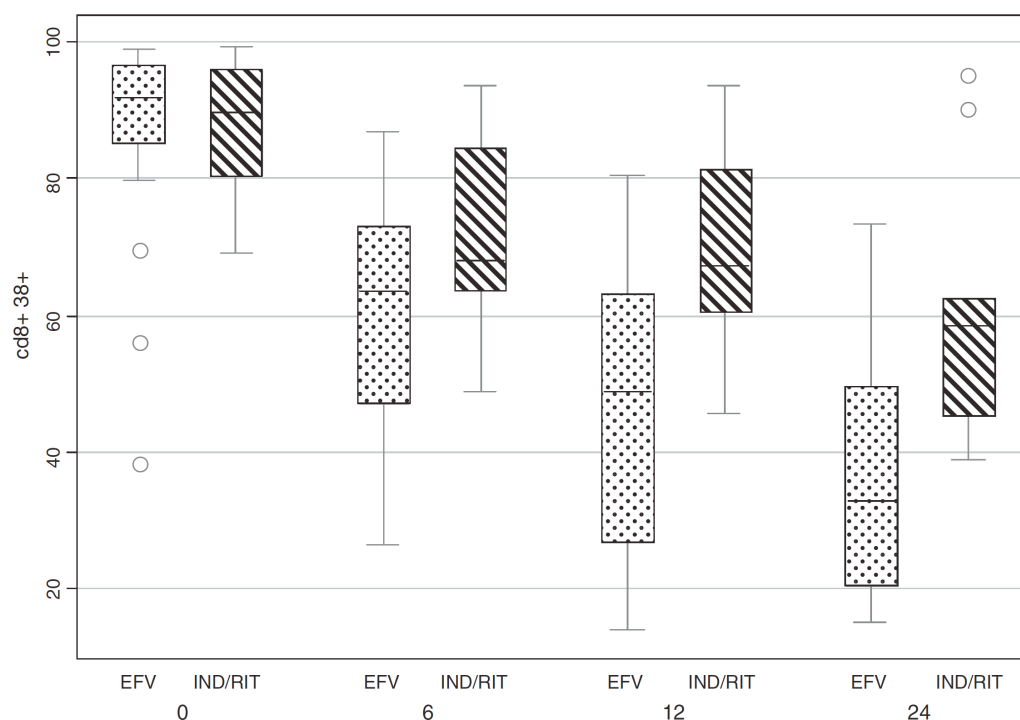
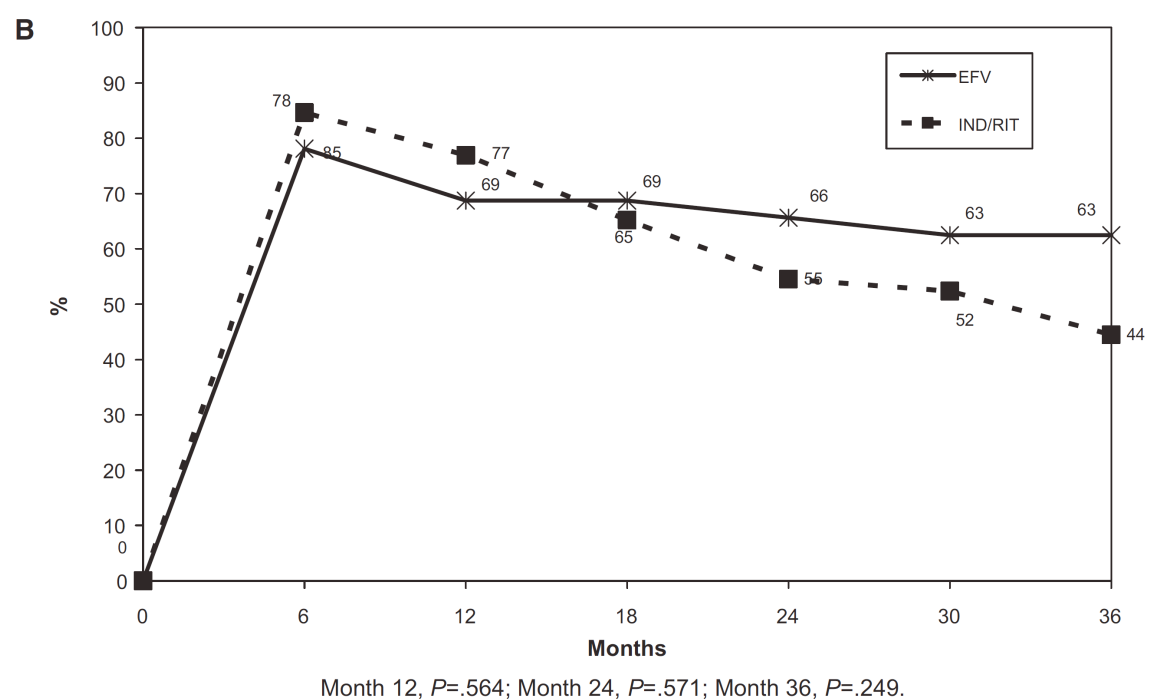
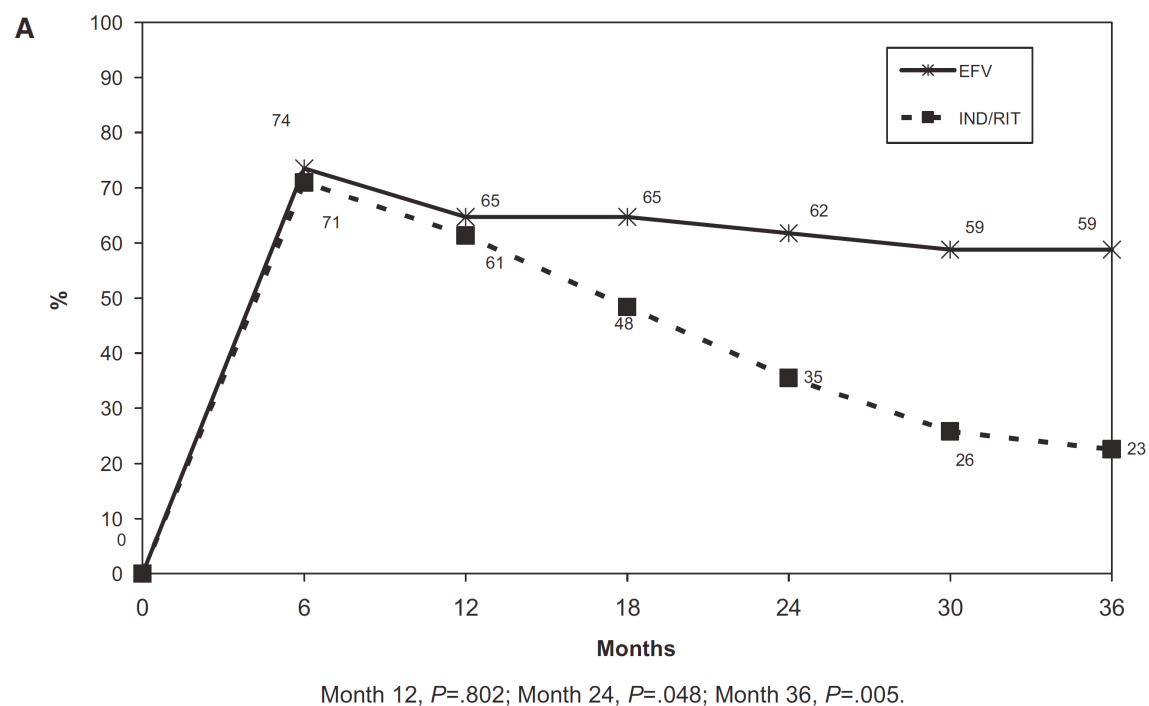


FIG. 3. Decrease in CD38 activation markers in CD8⁺ T cells, by month, in the two treatment arms (on-treatment analysis). EFV, efavirenz; IND/RIT, indinavir/ritonavir. Box-whisker plot: median, interquartile range (IQR), upper/lower adjacent values (p75/p25 plus 1.5 times the IQR). Dots represent outliers (data not included between the whiskers).

V.Resultados



Months	0	6	12	18	24	30	36
EFV	34	32	32	32	32	32	32
IND/RIT	31	26	26	23	22	21	18

FIG. 4. (A) Percentage of patients with plasma HIV RNA viral load <50 copies/ml by the intention-to-treat analysis. (B) Percentage of patients with plasma HIV RNA viral load <50 copies/ml by the on-treatment analysis. EFV, efavirenz; IND/RIT, indinavir/ritonavir.

ART IN ADVANCED HIV-1-INFECTED PATIENTS

9

TABLE 3. RESISTANCE RESULTS^a

	EFV (n = 34)	IDV/RTV (n = 31)
Observed VF, n (%)	5 (15)	7 (23)
Genotypic assays, n	5	6
NRTI mutations, n (%)	2 (40)	2 (33)
M184I/V, n	2	2
K65R, n	0	0
NNRTI mutations, ^b n (%)	2 (40)	0
K103N, n	1	0
Major PI mutations, ^c n (%)	0	1 (17)
Mutations in two classes, n (%)	2 (40)	0

^aEFV, efavirenz; IND/RIT, indinavir/ritonavir; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI, protease inhibitors; VF, virologic failure.

^bG190S.

^cL90M.

Zidovudine is not the safest NRTI in advanced HIV-1-infected patients and other options should be considered.

A search of MEDLINE and infectious disease conference abstracts in January 2010 confirmed that very few controlled data are available on this subject. Some observational studies had previously supported the use of efavirenz-based HAART in HIV-1-infected, antiretroviral-naïve individuals with very low CD4⁺ T cell counts, as well as good immune reconstitution and virological response.^{15,24,25}

An AIDS Clinical Trials Group randomized trial (A5142)⁸ compared three regimens for initial antiretroviral therapy: efavirenz plus two NRTIs (efavirenz arm), lopinavir-ritonavir plus two NRTIs (lopinavir-ritonavir arm), and lopinavir-ritonavir plus efavirenz (NRTI-sparing arm). A total number of 757 patients were randomized to the three arms with a

median CD4⁺ T cell count of 191 cells/ μ l and a median viral load of 4.8 log₁₀ copies/ml. Two hundred and sixty patients (35%) had less than 100 CD4⁺ T cells/ μ l. After a median follow-up of 112 weeks, the time to virological failure was longer in the efavirenz group than in the lopinavir-ritonavir group ($p = 0.006$). At week 96, the proportion of patients with a plasma load of fewer than 50 copies/ml was 89% in the efavirenz arm and 77% in the lopinavir-ritonavir arm ($p = 0.006$). However, antiretroviral resistance mutations were more frequent in patients with virological failure in the efavirenz arm. With regard to the CD4⁺ T cell increase, there were no statistically significant differences at 48 weeks, although at 96 weeks, the median CD4⁺ T cell increase was higher in the lopinavir/ritonavir arm (287 vs. 230 cells/ μ l, $p = 0.01$). There were no specific immune reconstitution data in the group of patients with less than 100 CD4⁺ cells/ μ l.

Sierra-Madero and colleagues recently published the results from a similar trial.²⁶ This was a prospective, randomized, open-label trial comparing efavirenz with lopinavir/ritonavir in Mexican patients presenting with a CD4⁺ T cell count lower than 200 cells/ μ l. Baseline median CD4 cell count was 64 and 52 cells/ μ l in each study arm. The primary endpoint of this trial was virological. At 48 weeks, the proportion of patients achieving an HIV-1 plasma viral load lower than 50 copies/ml was 70% in the efavirenz arm and 54% in the lopinavir/ritonavir arm ($p = 0.0141$). In our study, no differences were found by the intention-to-treat analysis at 48 weeks (65% vs. 61%), but patients in the efavirenz arm had a higher proportion of virological suppression at 24 and 36 months. The authors showed that the mean CD4⁺ T cell count increase at 48 weeks was 156 cells/ μ l in the efavirenz arm and 168.5 cells/ μ l in the boosted PI arm. In our study, we found a better immunological response in the efavirenz arm (median increase of 199 vs. 136 cells/ μ l, respectively). However, Sierra Madero *et al.*²⁶ did not analyze the phenotypic markers of

TABLE 4. STUDY OUTCOMES^a

	ITT		OT	
	EFV (n = 34)	IND/RIT (n = 31)	EFV (n = 32)	IND/RIT (n = 18)
First event	14 (41%)	24 (77%)	12 (38%)	10 (56%)
Virological failure	3	5	3	5
New CDC C event	6	4	6	4
Death	3	1	3	1
Switching treatment	2	9	—	—
Loss to follow-up	0	4	—	—
Withdrawal	0	1	—	—
Total events	18	29	15	13
Virological failure	5	7	5	7
New CDC C event	6 ^b	5 ^c	6	5
Death	4 ^d	1 ^e	4	1
Switching treatment	3	11	—	—
Loss to follow-up	0	4	—	—
Withdrawal	0	1	—	—

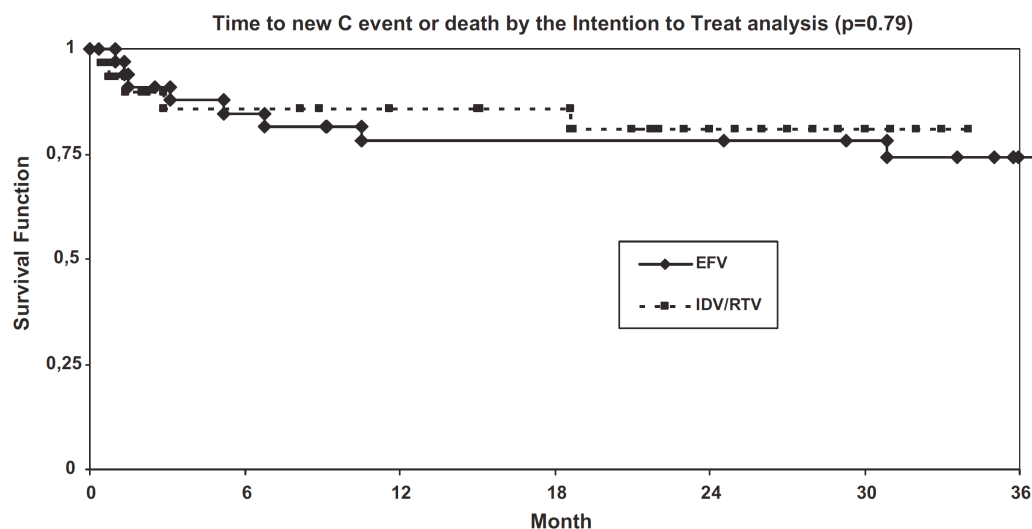
^aEFV, efavirenz; IND/RIT, indinavir/ritonavir; ITT, intention-to-treat analysis; OT, on-treatment analysis. Some patients had more than one event.

^bOne *Mycobacterium avium* infection, one progressive multifocal leukoencephalopathy, two cervical cancer, two extrapulmonary cryptococcosis.

^cTwo *Mycobacterium avium* infections, two pulmonary tuberculosis, one esophageal candidiasis.

^dOne progressive multifocal leukoencephalopathy, one sudden death (myocardial infarction), two non-Hodgkin lymphoma.

^eCirrhosis (end-stage liver disease).



Months	0	6	12	18	24	30	36
EFV	34	28	24	24	24	22	14
IND/RIT	31	23	20	18	14	9	3

FIG. 5. Time to new C event or death by the intention-to-treat analysis ($p=0.79$ by the generalized log-rank test). EFV, efavirenz; IND/RIT, indinavir/ritonavir.

immune system activation or the response to mitogens. Although we used an earlier ritonavir-boosted PI formulation, virological, immunological, and clinical outcomes were similar when the two trials were compared.

Our study is limited by its open-label design and insufficient statistical power to detect differences in secondary endpoints between the two arms, although it did have sufficient power to detect noninferiority of efavirenz-based regimens for the immunological endpoint. Therefore, the conclusions from virological, clinical, and qualitative studies of immune reconstitution outcomes compared between the two regimens should be considered as exploratory. The superiority of the efavirenz arm by the intention-to-treat analysis is probably due to the PI formulation used. Indinavir/ritonavir was the gold standard for ritonavir-boosted PIs when the trial was started. However, this formulation is not well tolerated by patients who experience gastrointestinal and genitourinary adverse events,^{27,28} which, along with the high pill burden of this formulation (adherence was not measured in our trial), caused a more frequent arm switch than in the efavirenz arm. The newer boosted PI formulations would probably be better tolerated and should be compared with efavirenz-based regimens in advanced patients. In conclusion, this study supports the use of an NNRTI-based regimen in very immunosuppressed HIV-1-infected patients. For this reason, efavirenz-based treatments can be used reliably in HIV-1-infected patients with very low CD4⁺ cell counts, at least in those who are expected to have a high adherence level. The availability of the new fixed-dose formulation of efavirenz, tenofovir, and emtricitabine (Atripla, one pill/day) could prove useful in this setting. Further controlled data with new

antiretroviral combinations or drugs are urgently needed to increase our knowledge of the best antiretroviral treatment in advanced HIV-1-infected patients.

Appendix I: Members of the Advanz Study Group

Trial Chairs: José M. Miró, Montserrat Plana, José M. Gatell.

Trial Coordinators and Monitors: Juan A. Arnaiz, Ana Cruceca, Judit Pich.

Trial Statisticians: Elisa de Lazzari, Iñaki Perez.

Data Safety Monitoring Board: Lidia Ruiz (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), Xavier Carne (Hospital Clinic, Barcelona), and Hernando Knobel (Hospital del Mar, Barcelona).

Participating Centers and Investigators (in alphabetical order): Hospital Bellvitge, Barcelona (Elena Ferrer, Daniel Podzamczar); Hospital Clínic, Barcelona (Fernando Agüero, Teresa Gallart, Felipe García, José M. Gatell, Cristina Gil, Montserrat Loncá, Christian Manzardo, Josep Mallolas, José M. Miró, Montserrat Plana, Omar Sued, Tomás Pumarola, Laura Zamora); Hospital Donostia, San Sebastian (Julio Arrizalaga, Begoña Jimeno); Hospital La Paz, Madrid (Jose R. Arribas, Alicia Lorenzo); Hospital Sant Pau, Barcelona (Pere Domingo, Montserrat Fuster); Hospital Vall d'Hebron, Barcelona (Carlos Azuaje, Esteban Ribera, Sara Villar).

Acknowledgments

We are indebted to the study participants. Supported in part by the "Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, Madrid (Spain)," the Spanish Network for AIDS Research (RIS; ISCIII-RETIC RD06/006), FIS 04/0503.

J.M.M. received a Research Grant from the "Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)" and the "Conselleria de Salut de la Generalitat de Catalunya, Barcelona (Spain)." M.P. was supported by contract FIS 03/00072 from the "Fundació Privada Clínic per la Recerca Biomèdica, Barcelona (Spain)" in collaboration with the "Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, Madrid (Spain)."

Presented in part at the following scientific meetings: 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, DC (United States), October 30 to November 2, 2004, Abstract No. H-574; 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin (Ireland), November 17–20, 2005, Abstract No. PS1/4; and 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) and 25th International Congress of Chemotherapy (ICC) Munich (Germany), March 31 to April 3, 2007, Abstract No. P-1915.

ClinicalTrials.gov registration number NCT00385957.

Author Disclosure Statement

Supported in part by a research grant from Grupo Bristol-Myers Squibb, Madrid, Spain.

References

- Girardi E, Sabin CA, and Monforte AD: Late diagnosis of HIV infection: Epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(Suppl 1):S3–S8.
- Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, *et al.*: Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: Uptake of and responses to antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:2145–2151.
- Schwartz S, Hsu L, Dilley JW, Loeb L, Nelson K, and Boyd S: Late diagnosis of HIV infection: Trends, prevalence, and characteristics of persons whose HIV diagnosis occurred within 12 months of developing AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:491–494.
- Sobrino Vegas P, García San Miguel L, Caro-Murillo AM, *et al.*: CoRIS Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: Prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res* 2009;7:224–230.
- Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, *et al.*: and the HIV Outpatient Study Investigators: Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003;138:620–626.
- Hammer SM, Erion J Jr, Reiss P, *et al.*: and the International AIDS Society-USA panel: Treatment for adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008;300:555–570.
- Manzardo C, Zaccarelli M, Agüero F, Antinori A, and Miró JM: Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment-naïve HIV-infected individuals with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(Suppl 1):S9–S18.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, *et al.*: Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;358:2095–2106.
- Chou R, Fu R, Huffman LH, and Korthuis PT: Initial highly-active antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: Discrepancies between direct and indirect meta-analyses. *Lancet* 2006; 368:1503–1515.
- Soria A and Lazzarin A: Antiretroviral treatment strategies and immune reconstitution in treatment-naïve HIV-infected patients with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(Suppl 1):S19–S30.
- Centers for Disease Control and Prevention: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;841(RR-17):1–19.
- Libois A, Lopez A, Garcia F, *et al.*: Dynamics of T cells subsets and lymphoproliferative responses during structured treatment interruption cycles and after definitive interruption of HAART in early chronic HIV type-1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22:657–666.
- AIDS Clinical Trials Group: Table for grading severity of adult adverse experiences. August 1992. Accessed April 7, 2009, at <http://aactg.s-3.com/members/adulttox.htm>.
- Bartlett JA, De Masia R, Quinn J, *et al.*: Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001;15:1369–1377.
- Arribas JR, Pulido F, Miró JM, *et al.*: High effectiveness of efavirenz-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with fewer than 100 CD4 cells/ μ l and opportunistic diseases: The EfaVIP Study (Efavirenz in Very Immunosuppressed Patients). *AIDS* 2002;16:1554–1556.
- Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, *et al.*: Long-term evaluation of T-cell subsets and T-cell function after HAART in advanced stage HIV-1 disease. *AIDS* 1999;13: 1187–1193.
- Gea-Benacloche JC and Clifford Lane H: Immune reconstitution in HIV infection. *AIDS* 1999;13(Suppl A):S25–S38.
- Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, *et al.*: Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T-cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;16:83–92.
- Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, *et al.*: Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999;179:859–870.
- Orendi JM, Bloem AC, Borleffs JC, *et al.*: Activation and cell cycle antigens in CD4+ and CD8+ T-cells correlate with plasma human immunodeficiency virus (HIV-1) RNA level in HIV-1 infection. *J Infect Dis* 1998;178:1279–1287.
- Carbone J, Gil J, Benito JM, *et al.*: Increased levels of activated subsets of CD4 T-cells add to the prognostic value of low CD4 T-cell counts in a cohort of HIV-infected drug users. *AIDS* 2000;14:2823–2829.
- Leng Q, Borkow G, Weisman Z, Stein M, Kalinkovich A, and Bentwich Z: Immune activation correlates better than HIV plasma viral load with CD4 T-cell decline during HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:389–397.
- Shepard BD, Loufty MR, Raboud J, *et al.*: Early changes in T-cell activation predict antiretroviral success in salvage therapy of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;45:149–155.
- Pulido F, Arribas JR, Miró JM, *et al.*: EfaVIP Cohort Study Group. Clinical, virologic, and immunologic response to efavirenz- or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection (EfaVIP 2 study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:343–350.

25. Pulido F, Arribas JR, Moreno S, *et al.*: Similar virologic and immunologic response to efavirenz or lopinavir/ritonavir-based HAART in a large cohort of antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection. [P9] Presented at the 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 2006, Glasgow.
26. Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Mendez P, *et al.*: Prospective, randomized, open label trial of efavirenz vs. lopinavir/ritonavir in HIV⁺ treatment-naïve subjects with CD4⁺ <200 cell/mm³ in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:582–588.
27. Arnaiz JA, Mallolas J, Podzamczar D, *et al.*: BEST Study Team. Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. *AIDS* 2003;17:831–840.
28. Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, *et al.*: First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. *HIV Med* 2002;3:277–282.

Address correspondence to:

José M. Miró
Infectious Diseases Service
Hospital Clínic
Helios Building, Desk no. 26
Villarroel, 170
08036 Barcelona, Spain
E-mail: jmmiro@ub.edu

Table 2 B: Proliferation outcomes

PHA 0.5%	EFV	IND/RIT	p	CD310	EFV	IND/RIT	p
Baseline	5.3 (2.4-10.9)	5.6 (2.6-11.8)	NS	Baseline	6.8 (1.6-18.6)	2.6 (1.7-6.5)	NS
Month 6	7.7 (5.0-11.8)	11.1 (6.8-19.3)	NS	Month 6	5.3 (1.9-8.0)	7.2 (2.6-12.8)	NS
Month 12	15.9 (6.4-31.9)	18.4 (3.2-33.3)	NS	Month 12	10.7 (3.3-30.2)	4.6 (2.6-11.8)	NS
Month 24	17.4 (7.5-37.0)	24.6 (9.3-63.7)	NS	Month 24	8.0 (4.0-24.0)	23.5 (5.0-36.2)	NS
CD310+28	EFV	IND/RIT	p	PWM	EFV	IND/RIT	p
Baseline	23.5 (7.8-38.3)	12.7 (6.6-21.6)	NS	Baseline	6.3 (2.4-12.5)	5.0 (2.6-12.6)	NS
Month 6	15.3 (5.7-40.7)	23.0 (9.8-35.4)	NS	Month 6	15.1 (3.7-25.7)	12.4 (6.8-37.8)	NS
Month 12	34.7 (21.2-50.8)	26.8 (19.0-46.1)	NS	Month 12	21.2 (13.9-31.8)	21.2 (13.0-27.0)	NS
Month 24	18.7 (12.3-37.5)	44.0 (16.4-93.8)	NS	Month 24	12.4 (5.7-24.0)	17.1 (9.8-23.6)	NS
CMV	EFV	IND/RIT	p	TT	EFV	IND/RIT	p
Baseline	1.1 (0.9-1.6)	1.1 (0.9-1.5)	NS	Baseline	0.9 (0.7-1.1)	1.0 (0.7-1.2)	NS
Month 6	2.0 (1.4-2.6)	1.9 (1.4-2.9)	NS	Month 6	0.9 (0.7-1.2)	1.0 (0.8-1.2)	NS
Month 12	1.9 (1.1-3.9)	1.9 (1.2-2.7)	NS	Month 12	1.0 (0.8-1.4)	1.1 (0.8-1.4)	NS
Month 24	1.4 (0.9-2.7)	2.0 (1.0-3.7)	NS	Month 24	1.0 (0.9-2.4)	1.4 (1.0-1.7)	NS
gp160	EFV	IND/RIT	p	p 24	EFV	IND/RIT	p
Baseline	1.0 (0.8-1.1)	0.9 (0.8-1.1)	NS	Baseline	0.9 (0.7-1.2)	0.9 (0.7-1.1)	NS
Month 6	0.9 (0.7-1.1)	1.0 (0.8-1.6)	NS	Month 6	1.0 (0.9-1.4)	1.0 (0.8-1.6)	NS
Month 12	1.1 (0.8-1.4)	1.1 (0.8-1.4)	NS	Month 12	1.3 (1.1-2.1)	1.1 (0.8-1.8)	NS
Month 24	1.1 (1.0-1.7)	1.4 (1.2-1.7)	NS	Month 24	1.2 (1.0-1.8)	1.3 (1.2-1.7)	NS

EFV= Efavirez; IND/RIT= indinavir/ritonavir

Trabajo 5:

Ensayo clínico randomizado que compara la reconstitución inmunológica de una pauta basada en un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (efavirenz) con dos pautas basadas en un inhibidor de la proteasa (atazanavir y lopinavir, ambos potenciados con ritonavir) en pacientes muy inmunodeprimidos (recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 100 céls/ μ L).

Artículo:

Jose M. Miro, Christian Manzardo, Elena Ferrer² Montserrat Loncà, Alberto C. Guardo , Daniel Podzamczar, Pere Domingo, Adria Curran⁴, Bonaventura Clotet⁵, Anna Cruceta¹, Francisco Lozano⁶, Iñaki Pérez¹, Montserrat Plana¹, J.M. Gatell¹, and the Advanz-3 Study Group* **Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive HIV-1-infected patients taking antiretroviral regimens based on Efavirenz, Lopinavir-ritonavir, and Atazanavir-ritonavir: 48-week results of a randomized controlled trial (the Advanz-3 trial)** [Artículo en Revisión].

Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive HIV-1-infected patients taking antiretroviral regimens based on Efavirenz, Lopinavir-ritonavir, and Atazanavir-ritonavir: 48-week results of a randomized controlled trial (the Advanz-3 trial)

Jose M. Miro¹, Christian Manzardo¹, Elena Ferrer², Montserrat Loncà¹, Alberto C. Guardo¹, Daniel Podzamczar², Pere Domingo³, Adria Curran⁴, Bonaventura Clotet⁵, Anna Cruceta¹, Francisco Lozano⁶, Iñaki Pérez¹, Montserrat Plana¹, J.M. Gatell¹, and the Advanz-3 Study Group*

¹Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona

²Hospital Bellvitge-IDIBELL, University of Barcelona, Barcelona

³Hospital de Sant Pau, Barcelona

⁴Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

⁵Hospital Germans Trias I Pujols, Badalona, Spain

⁶Immunology Service, Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona

*The Advanz-3 Study Group Investigators are listed in Appendix I.

Corresponding Author: José M Miró

Infectious Diseases Service, Hospital Clínic

Helios Building, Desk no. 26

Villarroel, 170

08036 Barcelona, Spain

Phone # +34-93-2275586

Fax #: +34-93-4514438

E-mail: jmmiro@ub.edu

Running head: Antiretroviral Therapy in Advanced HIV-1–Infected Patients.

Key words: HIV-1; Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based antiretroviral regimen; Efavirenz; Boosted protease inhibitor-based antiretroviral treatment regimen; Lopinavir-ritonavir; Atazanavir-ritonavir; Naïve patients; Advanced patients; CD4 cell count lower than 100 cells/ μ L; Randomized clinical trial; Immune reconstitution; Immune activation; Bacterial translocation; Inflammation.

Presented in part at the following scientific meetings: *6th International AIDS Society Conference*, 17-20 July 2011 Rome, Italy. Abstract n. MOPE165; *19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*, 5-8 March 2012, Seattle, WA, USA. Abstract n. 276.

Word count: 4,328

ABSTRACT

Background: Late diagnosis of HIV-1 infection is quite frequent in Western countries. Few randomized clinical trials to determine the best antiretroviral treatment in patients with advanced HIV-1 infection have been performed.

Objective: to study immune reconstitution in very immunosuppressed (less than 100 CD4+ T cells/ μ L) antiretroviral-naïve HIV-1-infected individuals by comparing an efavirenz-based regimen with 2 ritonavir-boosted protease inhibitor regimens. **Design:** Randomized, controlled, open-label clinical trial.

Setting: Five infectious diseases clinics in Catalonia, Spain.

Patients: 90 HIV-1-infected antiretroviral-naïve patients with < 100 CD4+ cells/mm³ The primary endpoint was increase in CD4+ count at month 12.

Intervention: Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to efavirenz (group A, 28 patients), atazanavir/ritonavir (group B, 30 patients), or lopinavir/ritonavir (group C, 29 patients) plus tenofovir plus emtricitabine (Truvada®) at standard doses.

Measurements: The primary efficacy comparison was median increase in CD4+ lymphocytes at week 48. The secondary end points were the proportion of patients with plasma HIV-1 RNA levels below 50 copies/mL, , incidence of side effects, disease progression, and death; an exploratory analysis of impact of HAART on immune activation, apoptosis, inflammation, coagulation and bacterial translocation was also performed.

Results: The median [interquartile range] CD4+ T cell increase after 48 weeks was +196 [119, 349] cells/ μ L in the efavirenz arm, +197 [153, 238] cells/ μ L for the ritonavir-boosted atazanavir arm and +205 [178, 327] cells/ μ L for the ritonavir-boosted lopinavir arm ($P=0.73$). The proportion [95% confidence interval] of patients achieving HIV RNA levels under 50 copies/mL was similar in three treatment arms at 48 weeks by the intention-to-treat analysis (64.3% [IC95% 45.8-79.3], 56.7% [IC95% 39.2-72.6], and 51.7% [IC95%

V.Resultados

34.4-68.6], in the EFV, ATV/r and LPV/r arms, ($p=0.66$), and in the per-protocol analysis (85.71% [CI 95% 68.5-94.3], 80 % [CI 95% 62.7-90.5], and 82.8% [CI 95% 65.5-92.4], respectively; $p=1.00$). Adverse events had a similar incidence in three treatment arms. Values for bacterial translocation, inflammation, immune activation and apoptotic markers but not D-dimer declined significantly and similarly after 48 weeks of effective cART in the three treatment arms.

Limitations: This randomized clinical trial was open-label and did not have sufficient statistical power to compare virological and clinical outcomes.

Conclusions: At 48 weeks, the immune reconstitution induced by an efavirenz-based regimen in patients with very advanced infection was at least as potent as that induced by a ritonavir-boosted protease inhibitor–based antiretroviral regimen.

ClinicalTrials.gov registration number: **NCT00532168**

Word count: 391

INTRODUCTION

Late diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection is not uncommon in Western countries.^(1, 2) Highly active antiretroviral therapy (HAART) has been shown to have good control of HIV-1 infection when started in HIV-1–infected individuals with a CD4+ T lymphocyte count above 200 **cells/μL**.⁽³⁾ Current recommendations for antiretroviral treatment⁽⁴⁾ support initiating antiretroviral therapy with 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI, Efavirenz as first line drug) or a pharmacologically-enhanced protease inhibitor (PI), that is, a boosted PI (atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir as first line drugs). An alternative as first line regimen is based in the integrase-inhibitor raltegravir. However, international guidelines do not specify which is the best antiretroviral treatment in patients with a low CD4 cell count, although does specify that some drugs such as the abacavir/lamivudine or rilpivirine should be avoided in patients with HIV RNA levels above 100.000 cp/mL. In clinical practice, physicians used to tend to prefer the boosted PI-based antiretroviral regimens, probably because they quickly lower viral plasma levels, thus avoiding the selection of resistant viral strains that could affect long-term virological response and because treatment is often started soon after the HIV diagnosis and before a genotypic resistance test is available^(2, 5). A few controlled studies have directly compared the immunological, virological, and clinical outcomes of an NNRTI- *versus* a boosted PI-based antiretroviral regimen in very immunosuppressed patients. The Advanz trial⁽⁶⁾ reported a similar immune reconstitution but a better virological response at three years for very immunosuppressed patients (CD4 T cell count < 100 cells/mm³) starting HAART with an efavirenz-based regimen compared with those starting an ritonavir-boosted indinavir-based regimen. Sierra-Madero and colleagues⁽⁷⁾ demonstrated the virological superiority of

efavirenz compared ritonavir-boosted lopinavir, both in combination with zidovudine and lamivudine, in patients with a CD4 T cell count below 200 cells/ μ L. A post-hoc analysis in the CASTLE trial⁽⁸⁾ demonstrated a better performance in terms of virological suppression for ritonavir-boosted atazanavir in comparison with ritonavir-boosted lopinavir in patients with a CD4+ T cell count below 50 cells / μ L in terms of virological suppression, but similar results were observed for patients with CD4 T cell count above 51 cells/ μ L. The A5202 Trial⁽⁹⁾ demonstrated similar viral activity of efavirenz and ritonavir-boosted atazanavir; no specific results for patients with very low CD4+ T cell counts were reported.

The aim of this randomized clinical trial was to compare the immune reconstitution of NNRTI (efavirenz)-based HAART with that of a ritonavir- boosted PI (atazanavir- and lopinavir-)-based regimen in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV-1–infected patients.

METHODS

Design Overview

In this open-label trial, HIV-1–infected patients with a CD4 cell count lower than 100 **cells/** μ L were randomly assigned to receive an NNRTI-based antiretroviral regimen or a boosted PI-based regimen. Enrollment was between July 2007 and January 2010 and March 2011 and the last patient visit for week 48 was on 4th March, 2011. The study was approved by the ethics committees of the participating hospitals and the Spanish Medicines Agency, and conducted in compliance with the Declaration of Helsinki, good clinical practice guidelines, and local regulations. Patients were adequately informed and signed a written informed consent form before enrollment.

Setting and Participants

V.Resultados

This trial was conducted in 5 infectious diseases clinics in Catalonia, Spain. Study investigators recruited participants from among their patients after reviewing their medical records and completing screening procedures to assess eligibility. HIV-1–infected adults (age over 18 years) were eligible if they were antiretroviral-naïve and had a baseline CD4+ cell count below 100 **cells/μL**. Patients were excluded if they presented an active opportunistic disease requiring parenteral treatment or any contraindication to study drugs. Female patients were excluded if they were pregnant or breastfeeding.

Randomization and Interventions

A centralized computer-generated process assigned eligible patients to 1 of 3 treatment arms. Eligible patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive Tenofovir (TDF, 300 mg QD) plus Emtricitabine (FTC, 200 mg QD) [Truvada®] with either efavirenz (EFV 600 mg QD, [TDF+FTC+EFV, Atripla®]) as the NNRTI or atazanavir-ritonavir (Reyataz®/Norvir® 300/100 mg QD) or lopinavir-ritonavir (Kaletra® 400/100 mg BID) as ritonavir-boosted protease inhibitor based regimens.

Outcomes and Follow-up

Screening included a clinical assessment and laboratory evaluations: plasma HIV-1 RNA, T-lymphocyte subsets, hematology, and clinical biochemistry. After randomization, on-study evaluation included clinical visits at baseline and weeks 4, 12, 24, 36, and 48. Plasma HIV-1 RNA was assessed at each visit using the local HIV-1 assay. Qualitative immunological studies (immune activation, immune senescence and apoptosis markers), markers of inflammation, coagulation and bacterial translocation were performed at baseline and at week 48. Viral resistance at the time of virological failure was tested for all

patients who met the criteria for virological failure. Adherence to therapy and changes in body fat distribution were not measured.

Outcomes and Measurements

This study compared the median increase in the number of CD4+ lymphocytes at 12 months in the 3 arms as its primary objective. Secondary endpoints were the proportion of patients with a plasma HIV-1 viral load below 50 copies/mL, the incidence of side effects, disease progression, and death; exploratory analysis of immune activation and senescence, apoptosis, inflammation, bacterial translocation, coagulation were also performed. Virological failure was defined as failure to decrease of HIV-1 RNA less than 2 logs from baseline at week 12 or detectable HIV-1 RNA levels (50 copies/mL or greater) in 2 consecutive determinations from week 24. Treatment failure was defined as virological failure, loss to follow-up, treatment arm switch or discontinuation of study medication because of toxicity or for any other reason clinical disease progression (any new clinical event included in category C of the 1993 classification of the Centers for Disease Control and Prevention), or death.

Immune Activation and Apoptosis

Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were obtained by separation on a Ficoll Hypaque (Biomedics-Biomérieux, Madrid, Spain) centrifugation gradient. Subpopulations of CD3+, CD4+, and CD8+ cells were determined by 3-color flow cytometry at baseline and at months 6, 12, and 24 thereafter. The following monoclonal antibodies were used: CD3-peridinin chlorophyll protein (PerCP), CD4-PerCP, CD8-PerCp, CD4-fluoroisothiocyanate (FITC), CD8-phycoerythrin (PE), HLA DR-FITC, CD28-PE, CD38-PE, CD45RO-PE, and CD45RA-FITC (all from Becton Dickinson, Mountain View, California, United States). Mouse immunoglobulin isotypes conjugated with Per-

V.Resultados

CP, PE, or FITC were always used as negative controls for nonspecific binding. The stained cells were analyzed on a FACSCalibur[®] (Becton Dickinson, San Jose, California, United States) flow cytometer. Lymphocytes were gated on the basis of forward and side scatter parameters. The gating region was referred to an FL3/SS histogram, where an FL3⁺ (CD3⁺, CD4⁺ or CD8⁺) region was defined. This region was further analyzed for the expression of FL1 and FL2. Data were analyzed using CELLQUEST(r) software (Becton Dickinson). For apoptosis studies, annexin V-PE (Pharmingen) was used. Annexin V staining was performed in the presence of 5 mM CaCl₂ after 18 hours of cultivation of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) at 1×10^6 cells/mL in 24-well plates in the presence or absence of 1% phytohemagglutinin.

Inflammation, Bacterial translocation and coagulation

To determine inflammation we quantify serum levels of high sensitivity reactive C protein (hsCRP), Interleukin-6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α).

hs-CRP levels were measured using a wide-range latex-enhanced immunoturbidimetric assay on an ADVIA 2400 analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics, Frimley, UK). The normal cutoff is 1.07 mg / mL. The analytical sensitivity is 0.05 mg / mL.

For the measurement of the Interleukin-6 (IL-6), a solid phase amplification immunoassay conducted in a microtiter plate (Diasource, Nivelles, Belgium) was used. The analytical sensitivity is 2 pg / mL. The normal cutoff is 5 pg / mL.

Plasma TNF- α levels were measured using an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) based on the quantitative immunometric sandwich enzyme immunoassay technique (Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay [EASIA]; Framingham, MA, USA). The sensitivity of the technique allows the detection of levels as low as 3 pg/mL. The normal cutoff is 10 pg / mL.

CD14⁺ monocyte/macrophages secrete soluble CD14 (sCD14), which binds LPS, and proinflammatory cytokines such as tumour necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1), upon LPS stimulation. Thus, to establish evidence for direct chronic LPS stimulation in vivo and its correlation with bacterial translocation, we measured plasma sCD14 levels. Commercially available enzyme-linked immunosorbent assays were used according to the manufacturers' protocols for measuring sCD14 (R&D Systems).

V.Resultados

The D-dimer was the marker used for coagulation. D-dimer was measured with a turbidimetric method (Innovance, Siemens Diagnostics, Marburg, Germany) in a BCS automated coagulation system XP (Siemens Diagnostics). The sensitivity of the technique allows the detection of levels as low as 10 ng/mL. The normal cutoff is 500 ng / mL.

Virological Studies and Resistance Tests

Plasma HIV-1 RNA copy levels were evaluated using the commercially available AMPLICOR quantitative restriction transcriptase-polymerase chain reaction assay (Roche Diagnostic Systems, Branchburg, New Jersey, United States) according to the manufacturer's instructions. The lower limit of detection of the assay was 200 copies/mL. Samples with less than 200 copies/mL were re-tested using Ultra Direct Assay (Roche Molecular Systems, Alameda, California, United States) with a lower limit of quantification of 50 copies/mL.

In cases of virologic failure, serum samples were obtained and stored at –80°C until genotypic resistance tests were performed. All samples were tested using the ViroSeq HIV-1 genotyping system according to the manufacturer's instructions (Applied Biosystems; Foster City, California, United States).

Adverse Events

Evaluation of adverse events included spontaneous patient reports, open-ended questioning by the physician, physical examination, and assessment of laboratory test abnormalities. These were reported on case report forms in which the investigator was asked to assess the possible cause and the relationship with the study drugs.

The severity of toxic effects was assessed using the AIDS Clinical Trial Group toxicity grading scale.⁽¹⁰⁾

Statistical Analysis

Patients were followed for the entire trial regardless of whether they prematurely discontinued the assigned therapy. All randomized patients, except those who were found to have violated an entry criterion and those who never started to receive the study

V.Resultados

medication, were included in the analysis. In the intention-to-treat analysis, treatment was considered to have failed in all patients who died, had a new category C event, withdrew consent, were lost to follow-up, had virological failure, or changed the antiretroviral drug class or treatment arm because of an adverse event. In the analysis of patients by treatment received (on-treatment analysis), treatment failure was defined by death, appearance of a new category C event, or virologic failure; data on patients who withdrew consent, were lost to follow-up, changed treatment arm, or stopped study medication were censored. Both the FDA-‘Snapshot’ and the Time to Loss of Virological Response (TOLVR) algorithms were used.

The sample size was calculated on the basis of the immunological endpoint and the immune response was based on a study which overviewed the effectiveness of triple combination therapies in antiretroviral naïve patients who did not have advanced infection⁽¹¹⁾ and in a retrospective case-control study in patients who did.⁽¹²⁾ The sample size was computed to detect differences in the CD4+ lymphocytes of 50 **cells/μL** at week 48, assuming a mean increase of between 168 **cells/μL** (95% CI, 145-191)⁽¹¹⁾ and 185 **cells/μL**⁽¹²⁾ in the best performing arm. A total of 36 patients per group were required for the noninferiority assessment with a 2-sided alpha level of 0.05 and a statistical power of 80%. For the calculations of change from baseline of the CD4+ T cell count, patients who discontinued early due to virological failure (lack of efficacy) were deemed to be failures (observed failure [OF] approach) and to have returned to their baseline level at subsequent visits (i.e., baseline value carried forward). The same methodology was used elsewhere⁽¹³⁾. Continuous variables were described as the median with the interquartile range and represented with a box-whiskers plot. Categorical variables were represented as an absolute value and percentage of the total group. Fisher's exact test was used to compare dichotomous variables. Differences in continuous variables between the groups

were analyzed using Wilcoxon's signed-rank test. The time to disease progression and death was estimated with the Kaplan–Meier method. The equality of the distributions of the times to an event among the groups was estimated using the generalized log-rank test. Statistical analysis was performed using Stata software (StataCorp 2009, Stata Statistical Software, Release 9.2, College Station, Texas, United States).

RESULTS

Baseline Patients Characteristics

Between July 2007 and January 2010, a total of 112 patients were assessed for inclusion in the study. Of these, 89 were found eligible and were randomized to the treatment arms; 1 patients in the atazanavir/ritonavir arm and 1 patient in the efavirenz arm never started the study medication (**Figure 1**) and were excluded from the final analysis. Eighty-seven patients were finally enrolled in the study. Twenty-eight received an EFV-based regimen, 30 an atazanavir/ritonavir-based regimen and 29 a lopinavir/ritonavir-based regimen. The baseline characteristics of the patients were homogeneous between the groups (**Table 1**). Patients were predominantly males (82%) and aged between 22 and 69 years. For 77 out of 89 patients (86.5%), the route of HIV-1 infection had been sexual relationships. A considerable proportion of patients were immigrants from outside the European Union (36%). The median CD4 cell count was 32 **cells**/μL (interquartile range, 20 to 59). The median viral load was 5.27 Log₁₀/mL (interquartile range, 4.8 to 5.7). Almost 45% of the patients presented at least one CDC category C event at baseline.

Immune Response

V.Resultados

By the per-protocol analysis, the median CD4+ cell count increase after 3, 6, 9 and 12 months was +108 [IQR 61-166], +134 [IQR 87-186], +145 [IQR 115-213], and +169 [IQR 119-149], **cells/μL** in the efavirenz arm, +147 [IQR 92-141], +180 [IQR 107-219], +199 [IQR 145-282] and +196 [IQR 153-238] **cells/μL** in the boosted-atazanavir arm , and +116 [IQR 76-151], +140 [IQR 112-244], +204 [IQR 126-274] and +205 [IQR 178-327] **cells/μL** in the boosted-lopinavir arm (P =nonsignificant for all time points by the Mann-Whitney test). The immune reconstitution induced by an efavirenz-based regimen was at least as potent as that induced by a ritonavir-boosted protease inhibitor–based regimen at month 12, (median difference of -25.5 with a 95% CI of -86.6-57.0 comparing the efavirenz and the lopinavir arm; -3.0 with a 95% CI of -60.0-62.0 comparing the efavirenz and the atazanavir arm; 27 cells/ μL with a 95% CI of -60.0-79 comparing the atazanavir and the lopinavir arm).

Figure 2 A/B show the trend for median CD4 cell increase in the three arms during the study and the proportion of patients reaching a CD4 cell level above 200 **cells/μL**, respectively.

Immune activation, apoptosis, inflammation and coagulation

From baseline trough week 48, by the as treated analysis, a significant reduction in markers of immune activation, apoptosis, bacterial translocation and inflammation (but not coagulation) was globally observed in this very immunosuppressed population, without any significant differences among the treatment arms at week 0 and week 48.

Table 2 summarizes the trend of CD28+, CD38+, and CD38+DR+ subsets of CD4+ and CD8+ T lymphocytes, naïve (CD45RA+ RO-) and memory (CD45RA- RO+) CD4 T-cells, as well as markers of inflammation (IL-6, us-PCR and TNF-alfa), bacterial translocation

(sCD14) and coagulation (D-dimer) at baseline and at 0 and 12 months for three treatment arms.

Virologic and Resistance Outcomes

By the intention-to-treat analysis, the percentage (95% confidence interval) of patients who had reached the protocol-defined endpoint of plasma viral load under 50 copies/mL at 12 months was 64.3% [IC95% 45.8-79.3], 56.7% [IC95% 39.2-72.6], and 51.7% [IC95% 34.4-68.6], in the EFV, ATV/r and LPV/r arms, respectively ($p=0.66$). By the on-treatment analysis, of the percentage of patients reaching a plasma viral load <50 copies/mL at 12 months by the TOLVR algorithm were 85.71% (CI 95% 68.5-94.3), 80 % (CI 95% 62.7-90.5), and 82.8% (CI 95% 65.5-92.4) ($p=1.00$), respectively, for the EFV, ATV/r and LPV/r arms. **Figure 3 A/B** shows the proportion of patients achieving plasma HIV-1 RNA plasma levels lower than 50 copies/mL by the intention-to-treat and per protocol analysis at 24 and 48 weeks. Unfortunately, as most virologic failures presented a low-grade viremia a genotypic resistance testing could not be performed.

Clinical Outcomes

During the study, one patient developed a new CDC category B event (VZV). Eight patients (3 in the efavirenz arm, 2 in the atazanavir-ritonavir arm and 3 in the lopinavir-ritonavir arm) developed a new CDC category C ; none of patients died. Eleven (11.2%) patients were diagnosed of IRIS; each case was revised and confirmed by two expert investigators. Data for new category C events and IRIS are shown in **Table 3**. The Kaplan-Meier curve for new CDC category C events and death (**Figure 4**) does not show any significant difference between the study arms. Ten patients stopped their assigned HAART (1 in the efavirenz arm, 4 in the atazanavir-ritonavir arm and 5 in the lopinavir-ritonavir arm, $p=0.3$). Seven patients were lost to follow-up or withdrew consent. **Table 4** summarizes study outcomes by the intention-to-treat and per-protocol analysis.

Safety Outcomes

The overall incidence of adverse events was similar in the three treatment arms (25 patients [35.2%] in the efavirenz arm, 22 [31%] in the atazanavir/ritonavir arm and 24 [33.8%] in the lopinavir/ritonavir arm experienced at least one adverse event ($p=0.29$).

Table 5 summarizes reported adverse events by study arm. Seven patients changed assigned treatment because of adverse events: one in the efavirenz arm because of a skin rash, 3 in the atazanavir/ritonavir arm (2 because of hiperbilirrubinemia and one because of intestinal bleeding), and three in the lopinavir/ritonavir arm (one because of toxic hepatitis and two in order to avoid drug interactions after a new diagnosis of tuberculosis) .

At 48 weeks, in the atazanavir arm, in comparison with lopinavir arm, a lower level of Triglicerides ($p=0.03$) and total cholesterol were observed for atazanavir ($p=0.03$ for both comparisons). A trend toward a lower Triglicerides and cholesterol levels at week 48 were observed when atazanavir arm was compared with efavirenz ($p=0.1$ and 0.08 , respectively). No significant differences in levels of plasmatic glucose were detected among treatment arms at any timepoint (data not shown).

Tenofovir/emtricitabine was switched in 3 patients (2 in the atazanavir arm and one in the lopinavir arm).

DISCUSSION

The risk of death or disease progression is significantly higher in patients starting HAART with a CD4+ lymphocyte count lower than 200 **cells**/ μL ⁽³⁾. Very few controlled trials have targeted treatment-naïve HIV-1–infected individuals with advanced disease, as a low CD4+ T cell count or clinical AIDS are often considered exclusion criteria. Although boosted PI–based regimens have shown good virological control and immune

V.Resultados

reconstitution in many CD4 cell strata and are undoubtedly a good treatment option in patients with advanced HIV-1 disease by guaranteeing a stronger genetic barrier against the development of viral resistance, an efavirenz-based regimen could prove useful in some clinical settings, for example, when a concomitant opportunistic infection such as tuberculosis is present, by offering a lower pill burden (and therefore easier adherence) and fewer pharmacological interactions⁽¹⁴⁾. When the Advanz-3 trial was started, a very few data were available on the best antiretroviral treatment in HIV-1 individuals with very low CD4+ T cell count. The Advanz trial⁽⁶⁾ and a study by Sierra-Madero et. al⁽⁷⁾ (the only two trials designed specifically to compare a NRTI-based and a boosted-PI-based regimen in patients with low CD4 T cell count till the date), both demonstrated the better performance in terms of virological suppression but similar immune reconstitution of an EFV-based regimen compared with a boosted-PI regimen in patients with a CD4 T cell count of less of 100 cells/mm³ and 200 cells/mm³, respectively. Intention-to-treat analysis showed that both arms of the study had similar antiviral and clinical efficacy at 1 year. In the first study, EFV had similar viral efficacy compared with ritonavir-boosted indinavir at week 48, whereas performed substantially better at 2 and 3 years. In the Mexican trial, efavirenz performed better than lopinavir globally and specially in patients with CD4 T cell counts lower than 100 cells/mm³ at baseline (47% and 38% of virological success at one year for efavirenz and boosted-lopinavir, respectively, p=0.03). Both studies used zidovudine and lamivudine as NRTI backbone. In the CASTLE study,⁽⁸⁾ Atazanavir and Lopinavir, both pharmacologically enhanced with ritonavir, were compared in different CD4 strata. Atazanavir performed better than Lopinavir in the lower CD4 stratum (78% of virological suppression at one year in the atazanavir arm *versus* 63% < 50 cells/mm³, p=0.0085), whereas no differences were detected in the higher CD4 strata (50-100, 101-200 and >200 CD4+T cells/mm³). Although the A5202 Trial ⁽⁹⁾ found similar antiviral activity for the two

V.Resultados

first-line QD regimens containing atazanavir or efavirenz, no direct comparisons between these two regimens in patients with very low T-cell count are available.

In advanced patients, rapid virologic suppression and short-term immune reconstitution at levels of CD4 T cell count at least above the level of 200 cells/mm³ would be desirable⁽⁵⁾, since viremic patients with a lower CD4 T cell count are exposed to a higher risk of disease progression and death during the first 6 months⁽¹⁵⁾. For this reason, antiretroviral treatments able to achieve faster virologic control and immune reconstitution should be of choice in very immunosuppressed patients.

Although in our study the immune reconstitution and virological suppression induced by an efavirenz-based regimen were similar to that induced by a boosted PI-based regimen (atazanavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir) at 1 year, for efavirenz and atazanavir group the proportion of patients reaching the threshold of 200/mm³ CD4+ T cells at 3 month was significantly higher than in the lopinavir arm (41.7% and 48% for efavirenz and atazanavir, respectively, and only 13.6% for lopinavir, $p=0.03$); similarly, the proportion of patients reaching viral suppression was trendily higher for efavirenz and atazanavir compared with lopinavir at months 6 (**Figure 3**) and 9 (data not shown) both by the ITT and the OT analyses.

A similar progression to AIDS and incidence of IRIS was observed in the three treatment arms. No deaths were observed, although a selection bias should be taken into account, since clinicians probably tend to exclude patients with more severe clinical conditions in this type of trials. Observational studies conducted in Western countries reported a mortality rate of 11-16% in advanced patients at one year, with a poorer prognosis for those diagnosed with a lymphoma at baseline, older patients, higher viral loads and lower CD4 strata. ^(16, 17)

V.Resultados

As for safety, efavirenz was tolerated similarly to atazanavir and lopinavir. Differently from the Castle trial and the study by Sierra-Madero, in our study the newer formulation of lopinavir/ritonavir was used, reducing the pill burden in comparison with older formulation and probably improving tolerability; actually, the main reason for switching from lopinavir arm was to avoid drug-drug interaction rather than side effects. Grade 3-4 side effects incidence was similar in three treatment arms. Similarly to previous studies, atazanavir proved a better lipid profile compared with lopinavir and efavirenz.

Intercorrelation among immune activation, inflammation, bacterial translocation and disease progression and death in patients with HIV infection has become more and more evident in the last few years⁽¹⁸⁾. In particular, since the late Nineties from a seminal work by Giorgi and coll.⁽¹⁹⁾, immune activation, and in a special form the level of CD8+CD38+ T cell was strongly associated to disease progression and death. Boulware and coll.⁽²⁰⁾ demonstrated in a case control study a strict association of pre-HAART levels of inflammation (IL-6, CRP) and coagulation (D-dimer) markers with risk of disease progression, IRIS and death. Many studies have as well found a link between bacterial translocation markers (and especially sCD14) and risk for disease progression and death. In the SMART study plasma levels of sCD14 were strictly correlated to all-cause mortality, independently of CD4+ T cell count, HIV-RNA and proinflammatory cytokines levels⁽²¹⁾. Almost all data available nowadays on immune activation, inflammation, coagulation and bacterial translocation markers in very advanced patients are available in the context of observational studies⁽²²⁻²⁴⁾ and very few studies have explored the impact of different antiretroviral regimens on these markers^(6, 25). Our study fills at least in part the lack of information in this field, adding new data to present knowledge. In our population, the median value of immune activation, inflammation, coagulation and bacterial translocation markers, but D-dimer, were significantly higher than normal levels at baseline and

V.Resultados

decreased significantly after one year of effective HAART. In our study, globally patients experienced an important reduction in the expression of immune activation, inflammation and bacterial translocation markers at one year; similarly to the Advanz study⁽⁶⁾, a trend towards a greater reduction in immune activation (CD8+CD38+ and CD8+CD38+DR+ T cells) was observed for efavirenz arm compared with both PIs arms, whereas a trendily greater reduction in the bacterial translocation marker (sCD14) levels was observed for atazanavir and lopinavir arms compared with efavirenz. The clinical significance of these findings should be object of further analysis.

Our study is limited by its open-label design and insufficient statistical power to detect differences in secondary endpoints between the three arms, although it did have sufficient power to detect non-inferiority for the immunological endpoint. Therefore, the conclusions from virological, clinical, and qualitative studies on immune activation, inflammation, coagulation and bacterial translocation outcomes compared between the three regimens should be considered as exploratory.

In conclusion, our study confirms previous data for the use of an NNRTI-based regimen in very advanced HIV-1–infected patients. For this reason, efavirenz-based treatments can be used reliably in HIV-1–infected patients with very low CD4 cell counts and high HIV-1 RNA plasma levels, at least in those who are expected to have a high adherence level and does not present transmitted mutations. With the available data, lopinavir/ritonavir should be used with caution in very advanced patient, since results of our study as well as the results from other trials, a trend towards a slower virologic control was observed. Atazanavir/ritonavir is probably the ritonavir-boosted protease inhibitor of choice in this scenario, since data from the ARTEMIS study⁽²⁶⁾ only reported a better performance of darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in patients with a CD4+ T cell count

V.Resultados

below 200 cells/mm³ at 96 weeks, but no specific data for patients with AIDS-defining conditions or very low CD4⁺ T cell count are available. A direct comparison between the two first-line boosted PIs in this scenario would be desirable. No significant differences in the decrease of inflammation, coagulation and bacterial translocation markers was observed among the treatment arms. Further controlled data are needed for other first-line regimens such as darunavir or integrase inhibitors in very advanced HIV-1–infected patients.

Figure Legends

Figure 1. Study flow diagram.

Figure 2. (A) Median increase in CD4 + T cell count by the as treated analysis (p not significant for all timepoints by the Mann-Whitney U-test). (B) Percentage of patients with CD4+ T cell count above 200/mm³ by the as treated analysis (p=0.03 for 12 weeks timepoint and p not significant for all other timepoints by the Mann-Whitney U-test). EFV, efavirenz; ATV/r, ritonavir-boosted atazanavir; LPV/r, lopinavir-boosted lopinavir.

Figure 3. Percentage of patients with virological response (plasma HIV-1 RNA lower than 50 copies/mL) at week 24 and 48 by the intention-to-treat (A) and as treated (B) analyses (FDA 'Snapshot' algorithm). EFV, efavirenz; ATV/r, ritonavir-boosted atazanavir; LPV/r, ritonavir-boosted lopinavir.

Figure 4. Time to new CDC category C event or death by the intent-to-treat analysis (P=0.4 by the log-rank test). EFV, efavirenz; ATV/r, ritonavir-boosted atazanavir; LPV/r, ritonavir-boosted lopinavir.

Acknowledgments

Supported in part by the “Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, Madrid (Spain)”, Spanish Network for AIDS Research (RIS; ISCIII-RETIC RD06/006), FIS.

J.M.M. received a Research Grant from the “Institut d’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)” and the “Conselleria de Salut de la Generalitat de Catalunya, Barcelona (Spain)”. Montserrat Plana is a researcher from the Institut d’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) and is supported by the ISCIII (Instituto de Salud Carlos III) and the Health Department of the Catalan Government (Generalitat de Catalunya).

We are indebted to the study participants.

**Appendix I: Members of the Advanz Study Group:
Trial Chairs**

Jose M. Miro, Montserrat Plana, José M Gatell

Trial Coordinators and Monitors

Ana Cruceta, Helena Beleta

Trial Statistician

Iñaki Perez

Participating Centers and Investigators (in alphabetical order)

1. Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona (Elena Ferrer, Daniel Podzamczar, Nerea Rozas)
2. Hospital Clínic i Provincial, Barcelona (Fernando Agüero, Teresa Gallart, Felipe García, José M Gatell, Montserrat Loncà, Christian Manzardo, Josep Mallolas, José M. Miró, Montserrat Plana, Laura Zamora)
3. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Isabel Bravo, Bonaventura Clotet, Roger Paredes, Joan Romeu)
4. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (Pere Domingo, Montserrat Fuster, Mar Gutiérrez, Gracia Mateo, Jessica Muñoz)
5. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona (Esteban Ribera, Marjorie Diaz, Adrian Curran).

References

1. Girardi E, Sabin CA, Monforte AD. Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(1):S3-8.
2. Waters L, Sabin CA. Late HIV presentation: epidemiology, clinical implications and management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(10):877-89.
3. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*. 2003;138(8):620-6.
4. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA*. 2012;308(4):387-402.
5. Soria A, Lazzarin A. Antiretroviral treatment strategies and immune reconstitution in treatment-naïve HIV-infected patients with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46 Suppl 1:S19-30.
6. Miró JM, Manzardo C, Pich J, Domingo P, Ferrer E, Arribas JR, et al. Immune Reconstitution in Severely Immunosuppressed Antiretroviral-Naïve HIV Type 1-Infected Patients Using a Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Based or a Boosted Protease Inhibitor-Based Antiretroviral Regimen: Three-Year Results (The Advanz Trial): A Randomized, Controlled Trial. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2010;26(7):747-57.
7. Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Mendez P, Mosqueda-Gomez JL, Torres-Escobar I, Gutierrez-Escolano F, et al. Prospective, randomized, open label trial of Efavirenz vs Lopinavir/Ritonavir in HIV+ treatment-naïve subjects with CD4+<200 cell/mm³ in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(5):582-8.

8. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008;372(9639):646-55.
9. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med*. 2011;154(7):445-56.
10. ACTG. Table for grading severity of adult adverse experiences. August 1992. . 1992.
11. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *Aids*. 2001;15(11):1369-77.
12. Arribas JR, Pulido F, Miro JM, Costa MA, Gonzalez J, Rubio R, et al. High effectiveness of efavirenz-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with fewer than 100 CD4 cells/microl and opportunistic diseases: the EfaVIP Study (Efavirenz in Very Immunosuppressed Patients). *Aids*. 2002;16(11):1554-6.
13. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9569):1261-9.
14. Manzardo C, Zaccarelli M, Agüero F, Antinori A, Miro JM. Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment-naive HIV-infected individuals with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46 Suppl 1:S9-18.

15. Chene G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet*. 2003;362(9385):679-86.
16. Mussini C, Manzardo C, Johnson M, Monforte Ad, Uberti-Foppa C, Antinori A, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *Aids*. 2008;22(18):2461-9.
17. Manzardo C, Esteve A, Ortega N, Podzamczar D, Murillas J, Segura F, et al. Optimal timing for initiation of highly active antiretroviral therapy in treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected individuals presenting with AIDS-defining diseases: the experience of the PISCIS Cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2012.
18. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *The Journal of Pathology*. 2008;214(2):231-41.
19. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis*. 1999;179(4):859-70.
20. Boulware DR, Hullsiek KH, Puroden CE, Rupert A, Baker JV, French MA, et al. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis*. 2011;203(11):1637-46.
21. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;203(6):780-90.

22. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Medicine*. 2006;12(12):1365-71.
23. Marchetti G, Merlini E, Sinigaglia E, Iannotti N, Bai F, Savoldi A, et al. Immune reconstitution in HIV+ subjects on lopinavir/ritonavir-based HAART according to the severity of pre-therapy CD4+. *Curr HIV Res*. 2012;10(7):597-605.
24. Bai F, Tincati C, Merlini E, Pacioni C, Sinigaglia E, Carpani G, et al. Reduced Central Memory CD4+ T Cells and Increased T-Cell Activation Characterise Treatment-Naive Patients Newly Diagnosed at Late Stage of HIV Infection. *AIDS Research and Treatment*. 2012;2012:1-10.
25. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Melbourne K, et al. Inflammation markers after randomization to abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with efavirenz or atazanavir/ritonavir. *Aids*. 2012;26(11):1371-85.
26. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *Aids*. 2009;23(13):1679-88.

Figure 1

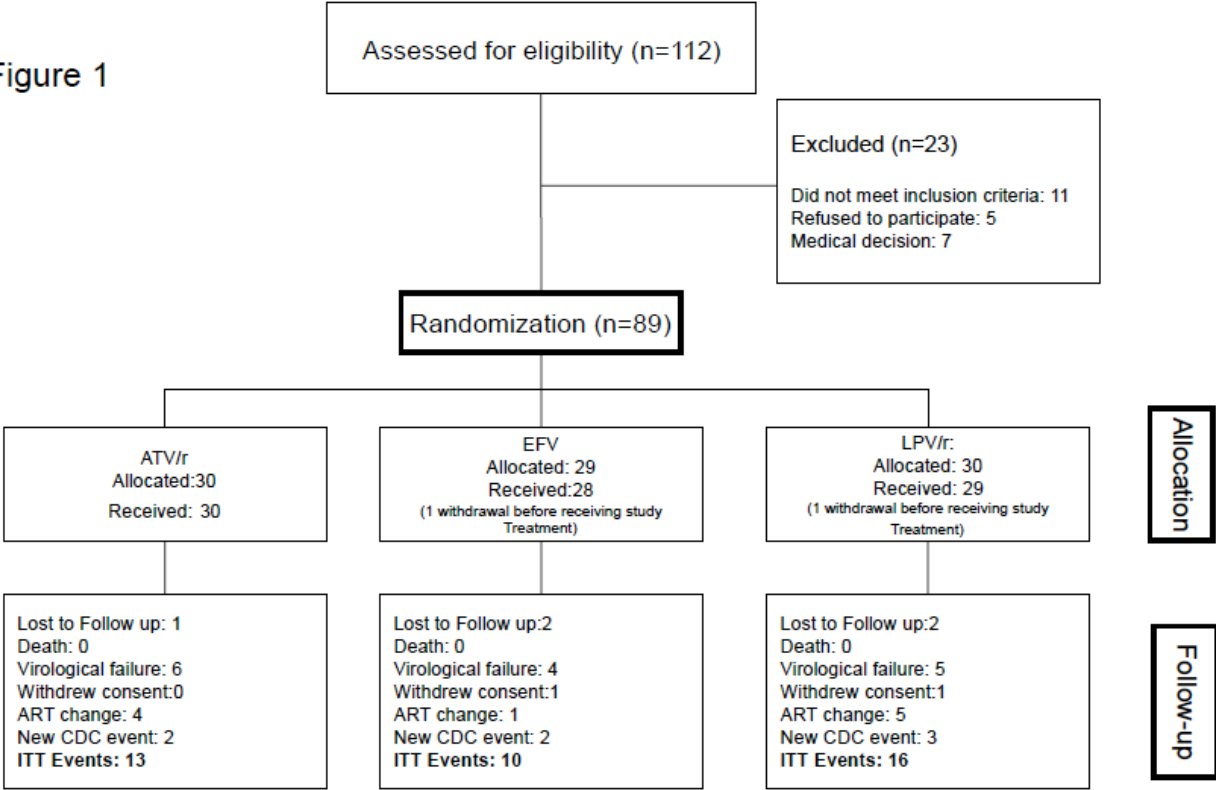
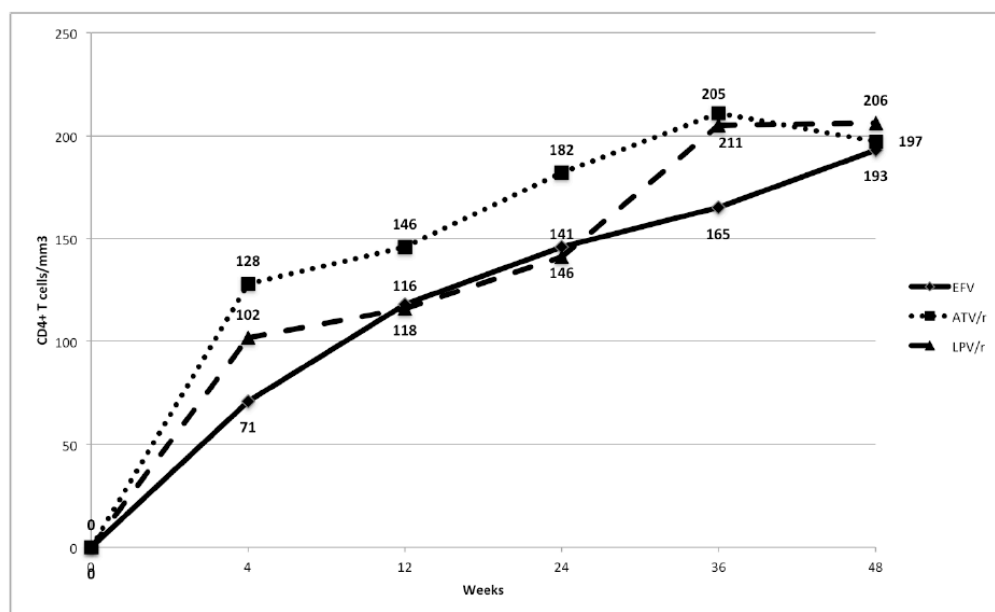


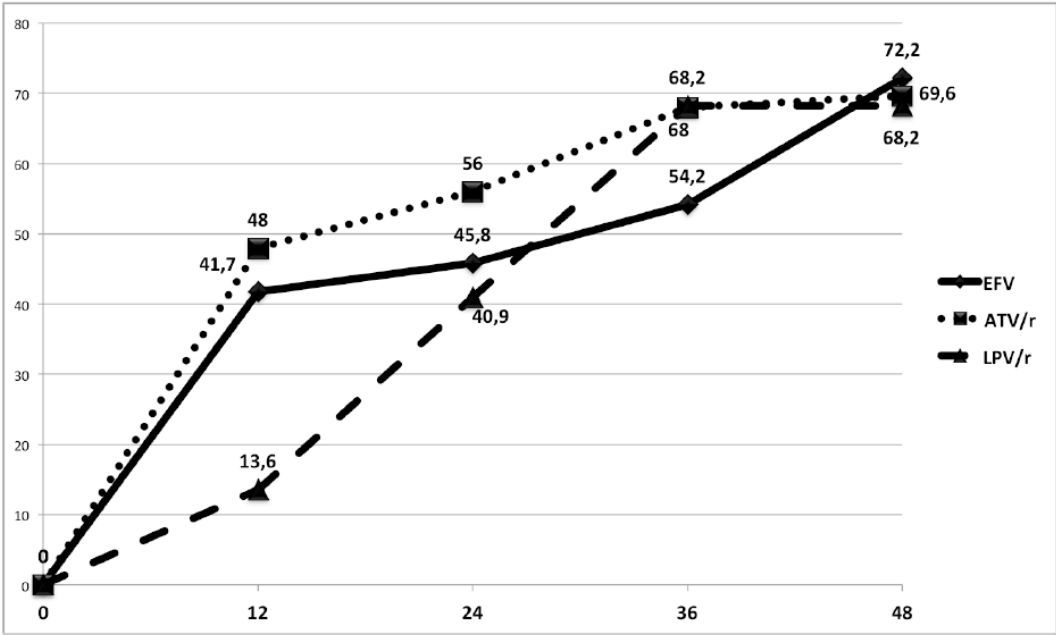
Figure 2.



EFV	28	24	24	24	24	23
ATV/r	30	25	25	25	25	24
LPV/r	20	22	22	22	22	22

(A)

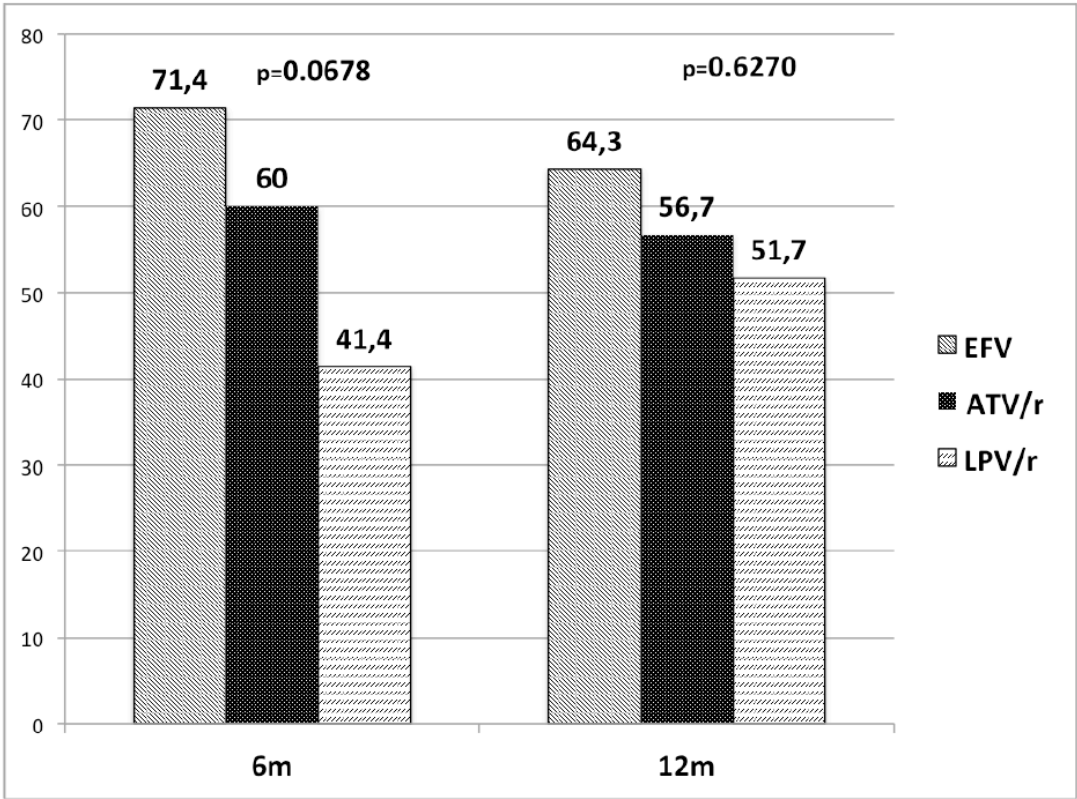
Figure 2.



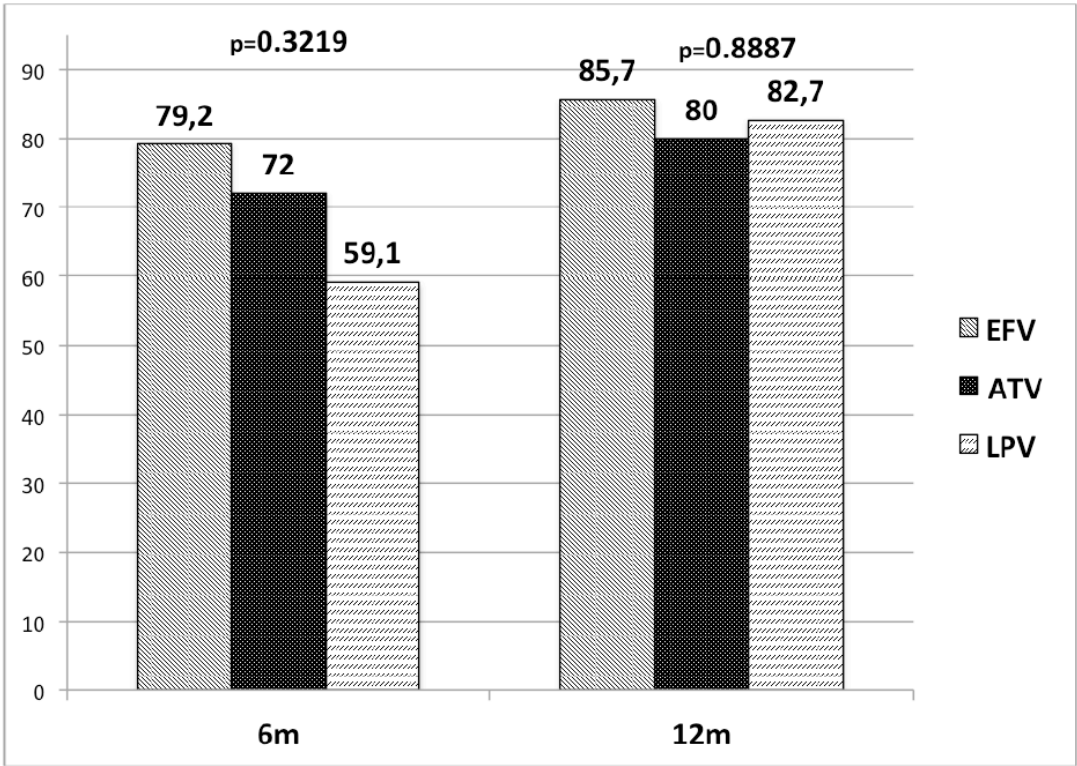
EFV	28	24	24	24	23
ATV/r	30	25	25	25	24
LPV/r	20	22	22	22	22

(B)

Figure 3.



(A)



(B)

Table 1. Baseline Characteristics.

Characteristics	EFV (n=29)	ATV/r (n=30)	LPV/r (n=30)	All (n=89)
Age, y; median (range)	39 (25-68)	38.5 (22-55)	36.5 (26-69)	38 (22-69)
Male n (%)	21 (72.4)	27 (90)	25 (83.3)	73 (82)
Risk group, n (%)				
Homosexual	12 (41.4)	14 (46.7)	14 (46.7)	40 (44.9)
Heterosexual	13 (44.8)	13 (43.3)	11 (36.6)	37 (41.6)
IVDU	1 (3.5)	1 (3.3)	0 (0)	2 (2.3)
Other/Unknown	2 (7)	2 (7)	4 (13.3)	8 (9)
Origin, n (%)				
Spain/Western Europe	21 (72.4)	20 (66.7)	17 (56.7)	58 (65)
Latin America	5 (17.2)	8 (26.7)	11 (36.7)	24 (27)
Other	3 (10.3)	2 (7)	2 (6.7)	7 (7.8)
CDC Category C at baseline, n (%)*	12 (41)	17 (57)	13 (44)	42 (47)
<i>PCP</i>	8	12	8	28
<i>Cerebral toxoplasmosis</i>	-	2	2	4
<i>Aesophageal candidiasis</i>	2	-	1	3
<i>Extrapulmonary cryptococcosis</i>	-	1	1	2
<i>Extra-pulmonary/disseminated</i>	-	2	-	2
<i>TB</i>	2	-	1	3
<i>CMV disease</i>	-	1	-	1
<i>PML</i>	-	1	2	3
<i>Kaposi sarcoma</i>	1	-	-	1
<i>Isospora belli chronic diarrhoea</i>				
CD4 cell count, median (IQR)	41 (25-66)	32 (21-59)	30 (18-53)	32 (20-59)
Plasma viral load (Log10/mL), median (IQR)	5.12 (4.77-5.55)	5.48 (5.0-5.81)	5.15 (4.77-5.61)	5.27 (4.8-5.7)

HBsAg, n (%)	1 (3.6)	4 (13.3)	1 (3.5)	6 (6.9)
HCV+, n (%)	1 (3.6)	7 (23.3)	3 (10.3)	11 (12.6)
Glucose (mg/dL), median (IQR)§	86 (78-100)	89 (83-98)	88(81-96)	88 (81-97)
Total plasma cholesterol (mg/dL), median (IQR) §	163 (134-190)	163 (137-208)	158 (132-183)	163 (134-191)
HDL cholesterol (mg/dL), median (IQR) §	38 (28-45)	40 (29-50)	36 (32-46)	36 (29-46)
Triglycerides (mg/dL), median (IQR) §	142 (90-231)	148 (106-204)	163 (114-225)	153.5 (106-225)

Abbreviations: ATV/r, ritonavir-boosted atazanavir; CMV, cytomegalovirus; EFV, efavirenz; HbsAg, surface antigen of hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; IVDU, intravenous drug users; LPV/r, ritonavir-boosted lopinavir; PCP, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia; PML, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; TB, tuberculosis.

*Since one patient in the efavirenz arm, three patients in the atazanavir arm and four in the lopinavir arm presented more than one CDC category C event at baseline, the sum of rows and columns may be different for this variable.

§To convert value for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.056;
To convert value for plasma cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586;
To convert value for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129.

Table 2: On Treatment T Lymphocyte phenotype, Bacterial translocation, Inflammation and Coagulation Outcomes by Treatment arm

	EFV	ATZ/IT	LPV/IT	p		EFV	ATZ/IT	LPV/IT	p
CD4%					CD8%				
Baseline	2.6 (1.3-4.4)	2.2 (1.3-3.7)	1.9 (1.2-4.4)	0.75	Baseline	34.7 (25.1-47.6)	28.8 (18.5-48.2)	29.8 (16.5-46.4)	0.72
Month 12	14.2 (9.0-19.1)	13.5 (9.6-18.5)	13.4 (9.9-16.7)	0.68	Month 12	42.5 (34.3-51)	38.1 (27.2-53.8)	42.8 (38.9-49.8)	0.68
Median change	+12.1 (6.5-17.1)	+9.8 (7.6-15.1)	+9.9 (7.6-13.8)	0.93	Median change	+12.3 (-1.8-21.1)	+8 (3.3-21.6)	+8.4 (0.7-20)	0.93
intra-group p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001		intra-group p-value	0.0602	0.0014	0.0006	
CD4+CD28+					CD8+CD28+				
Baseline	85.3 (69.1-96.1)	68.8 (32.2-97.2)	83.7 (43.7-96.1)	0.55	Baseline	25.8 (20.4-36.2)	30.26 (20.2-41.0)	21.7 (13.6-33.4)	0.37
Month 12	95.1 (83.5-99.4)	98.6 (92.0-99.6)	95.1 (91.0-98.4)	0.28	Month 12	42.1 (32.5-54.6)	43.8 (33.2-71.3)	33.2(28.6-33.2)	0.16
Median change	+3.4 (0.7-17.4)	+12.7 (0.7-40.3)	+8.2 (1.2-42.0)	0.59	Median change	+16.8 (7.9-28.9)	+20.3 (6.1-26.9)	+12.1 (6.2-23.4)	0.55
intra-group p-value	<0.0001	<0.0001	0.0002		intra-group p-value	0.0062	0.011	0.0008	
CD4+CD38+					CD4+ CD38+DR+				
Baseline	69.6 (57.4-84.4)	88.5 (72.1-92.8)	76.9 (62.8-88.5)	0.04	Baseline	25.4 (14.3-38.5)	22.8 (9-34.6)	21.9 (11.3-39.7)	0.56
Month 12	50.7 (46.4-58.5)	60.2 (49.3-68-2)	56.4 (43.8-64.1)	0.25	Month 12	6.9 (4.4-9.9)	6.4 (4.6-8.6)	7.8 (6.3-9.2)	0.72
Median change	-24.3 (-31.9, -7.9)	-23.3 (-32.6, -8.9)	-19.9 (-35.3, -2.8)	0.97	Median change	-20.1 (-29.4, -9.9)	-9.67 (-27.6, -0.6)	-16.6 (-28.9, -3.9)	0.29
intra-group p-value	0.0017	0.0204	0.0016		intra-group p-value	<0.0001	0.0024	<0.0001	
CD8+CD38+					CD8+ CD38+DR+				
Baseline	94.3 (89.4-96.9)	95.2 (89.4-97.5)	92.4 (88.8-97.6)	0.94	Baseline	50.7 (42.2-67.3)	39 (31.5-54)	41.5 (32.5-62.7)	0.03
Month 12	63.2 (48.1-70.2)	70 (54.2-76.1)	66.9 (61-75.2)	0.27	Month 12	25.4 (16.3-33.9)	21.7 (13.6-30)	22.4 (17.4-31)	0.58
Median change	-29 (-43, -23.2)	-23.4 (-40.7, -7.6)	-27.48 (-30.6, -17.5)	0.17	Median change	-29.4 (-42, -17.3)	-19.7 (-25.1, -11.6)	-21.9 (-30.1, -10.6)	0.15
intra-group p-value	<0.0001	0.0012	<0.0001		intra-group p-value	<0.0001	0.0005	<0.0001	
CD4+RA+62L+					CD4+RA+RO+				
Baseline	23.1 (11.3-32)	16 (4.1-40.5)	15 (8.3-38.3)	0.86	Baseline	72.4 (59.4-84.8)	58.2 (41-79.2)	60.1 (53.5-72.9)	0.13

Month 12	25.8 (19.1-32.4)	22 (15.4-39.8)	24.1 (15.1-30.5)	0.55	Month 12	65.8 (52.2-71.9)	70.1 (53.5-80.4)	70.5 (63.8-83.8)	0.10
Median change	0.7 (-8.6-16.8)	4.1 (-6.7-13)	3 (-25.9-14.8)	0.95	Median change	0.9 (-14.8-7.4)	13.6 (-9.8-23.8)	7.2 (0.4-26.4)	0.09
intra-group p-value	0.6507	0.4683	0.9273		intra-group p-value	0.6722	0.1042	0.015	
CD4+CCR5+									
Baseline	11.4 (3.4-19.9)	9.1 (3.7-21.4)	13.2 (6.5-31)	0.52	Baseline	29.6 (20.6-47.7)	22.8 (15.1-50.3)	23.7 (15-47.6)	0.83
Month 12	5.1 (4.3-12.4)	4.1 (2.5-9.5)	4.6 (3.6-8.8)	0.75	Month 12	20.3 (15.3-29.4)	14 (10.5-25.2)	13.6 (12-18.1)	0.11
Median change	-4.3 (-15.4-2)	-1.1 (-9.3-1.8)	-8.5 (-21.5--2.9)	0.21	Median change	-15.2 (-30.8--2.7)	-6.1 (-36.4--0.5)	-7.3 (-20.9--1.7)	0.95
intra-group p-value	0.07	0.22	0.0003		intra-group p-value	0.0159	0.0071	0.0004	
CD4+ Annexin+									
Baseline	38.5 (30.8-71)	58.3 (34.6-88.5)	47.6 (30.5-65)	0.50	Baseline	34.6 (21.5-54.3)	46.6 (36.9-54.1)	39.2 (29.4-56.9)	0.31
Month 12	14.9 (8-22.1)	12.5 (8.7-33)	12.7 (9.4-21.1)	0.84	Month 12	20.1 (12.9-35.4)	25.6 (16.9-36.9)	24.1 (17.4-29.9)	0.51
Median change	-31.3 (-58.4--18.4)	-41.8 (-73.3--21.7)	-23.3 (-50.3--10.6)	0.61	Median change	-12.1 (-17.8-1.9)	-23.5 (-30.5--15.9)	-19.5 (-28.4--9.8)	0.16
intra-group p-value	0.0010	0.0005	0.0020		intra-group p-value	0.08	0.0002	0.01	
sCD14 (µg/mL)									
Baseline	2.6 (1.7-2.9)	2.8 (2.4-3)	2.5 (2-2.9)	0.58	Baseline	18 (13-21)	15 (11-18)	16 (12-19)	0.72
Month 12	1.7 (1.5-2.1)	1.6 (1.5-2.1)	1.7 (1.5-2.6)	0.22	Month 12	8 (7-11)	8 (6-11)	9 (7-11)	0.88
Delta (%)	-0.3 (-35.2,+40.1)	-34.3 (-49.8,+0.5)	-23.1 (-45.5,+2.28)	0.19	Delta (%)	-46.1 (-56.7,-38.9)	-33.3 (-60,-15)	-36.8(-54.9,-16.7)	0.28
intra-group p-value	0.61	0.04	0.35		intra-group p-value	0.0016	0.0002	0.0001	
IL-6 (pg/mL)									
Baseline	7 (4-22)	7 (4-22)	165 (9-411)	0.86	Baseline	0.26 (0.09-1.15)	0.27 (0.12-1.95)	0.10 (0.04-1.39)	0.85
Month 12	4 (4-4)	4 (4-11)	4 (4-4)	0.50	Month 12	0.26 (0.10-0.37)	0.22 (0.08-0.75)	0.10 (0.07-0.33)	0.50
Delta (%)	-42.8 (-77.8,0.0)	-42.8 (-84.6,+33.3)	-50 (-78.9,0.0)	0.86	Delta (%)	-55.6 (-90.6,+193.8)	-52.8 (-74.7,+62.9)	0.0 (-73.33,+325)	0.76
intra-group p-value	0.001	0.13	<0.001		intra-group p-value	0.076	0.11	0.67	
D-Dimer (ng/mL)									
Baseline	84 (9-200)	9 (9-213)	76.9 (62.8-88.5)	0.06					

Month 12	165 (9-430)	9 (9-213)	311 (98-432)	0.06
Median change	7.8 (-52.7,+2233)	-0.0 (-92.6, +1178)	+36.8 (-67.1, +698)	0.87
intra-group p-value	0.33	0.42	0.55	

EFV, Efavirenz; LPV/RIT, lopinavir/ritonavir; ATZ/RIT, atazanavir/ritonavir, hs-RCP, high sensitive reactive C Protein; IL-6, Interleukin 6; sCD14, CD14 soluble receptor; TNF- α , Tumoral Necrosis Factor α .
All values are expressed as median (IQR). Statistically significant p-values (<0.05) are highlighted in **bold**.

Table 3. New CDC category C events and IRIS

	EFV (n=28)	ATV/r (n=30)	LPV/r (n=29)	All (n=89)
New C events, n (%)	3 (10.7)	2 (6.7)	3 (10.3)	8 (9)
<i>Kaposi sarcoma</i>	1	-	-	1
<i>Pulmonary/Disseminated TB</i>	-	1	2	3
<i>Cervical cancer</i>	2	-	-	2
<i>PML</i>	-	1	1	2
IRIS, n (%)	3(10.7)	4 (13.3)	4(13.7)	11 (12.6)
Kaposi sarcoma	1(p)			1
Pulmonar/Disseminated TB			2(u,u)	2
PCP		1(p)		1
Pneumonia*			1(p)	1
Toxoplasma	1(p)			1
VZV		1(u)		1
<i>Molluscum</i>	1(p)			1
PML		2(u,p)	1(p)	3

Abbreviations: ATV/r, atazanavir/ritonavir; EFV, efavirenz; IRIS, Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; P, paradoxical IRIS. LPV/r, lopinavir/ritonavir PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; TB, tuberculosis. U, Unmasking IRIS.

*No pathogen was isolated in this pulmonary IRIS.

Table 4. Description of Study Outcomes

	ITT			OT		
	EFV (n=28)	ATV/r (n=30)	LPV/r (n=29)	EFV (n=28)	ATV/r (n=30)	LPV/r (n=29)
First event						
Virological failure	4	6	5	3	5	5
New CDC C event	2	2	3	2	2	2
Death	0	0	0	0	0	0
Switching	1	4	5	-	-	-
Lost to follow-up	2	1	2	-	-	-
Withdrawal	1	0	1	-	-	-

Abbreviations: ATV/r, ritonavir-boosted atazanavir; EFV, efavirenz; ITT, Intention-to treat analysis; LPV/r, ritonavir-boosted lopinavir ; OT, per protocol analysis;

Table 5. Clinical and laboratory adverse events and treatment changes.

	EFV (n=28)	ATV/r (n=30)	LPV/r (n=29)
Any adverse event*, n (%)	25 (89)	22 (73)	24 (83)
Related adverse event*, n (%)	13 (46)	11 (37)	14 (48)
Grade 3/4 adverse event*, n(%)	4 (14)	6 (20)	7 (24)
Severe Adverse Event*, n(%)	2 (7)	6 (20)	6 (21)
Adverse events leading to study drug discontinuation	1 (4)	3 (10)	3 (10)
Skin rash	1	-	-
Hiperbilirrubinemia	-	2	-
GI events	-	1	-
TB	-	-	2
Toxic hepatitis	-	-	1
Grade 3/4 clinical adverse events**			
Systemic	1	1	2
Hematologic and lymphatic	-	-	-
Metabolic and nutritional	-	-	-
Digestive	-	1	-
Respiratory	-	-	1
Urogenital	1	-	1
Skin	1	-	-
CNS	-	2	-
Grade 3/4 laboratory adverse events [§]	1	4	3

Abbreviations: CNS, Central Nervous System; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor.

*Patients with at list one event.

[§]Patients may have more than one event.

VI. Discusión

VI. Discusión

1. **Características clínico-epidemiológicas de los pacientes que se diagnostican de la infección por VIH al mismo tiempo de una infección oportunista o neoplasia definitorias de SIDA, su presentación clínica, pronóstico y respuesta al tratamiento antirretroviral.**

A pesar del acceso universal a la prueba del VIH y la gratuidad del TARGA en la mayoría de países europeos, el diagnóstico tardío de la infección por VIH sigue siendo un importante problema de salud pública. En España [28, 229-231], Italia [14, 27], Inglaterra [12, 22, 232-234] y Canada [9, 235], países participantes en la cohorte euro-canadiense cuyas características se han reportado en el apartado de resultados, alrededor de un tercio de los pacientes se diagnostican con una cifra de linfocitos T CD4+ inferior a 200 céls/ μ L y alrededor de un 20% presenta una enfermedad definitoria de SIDA en el momento del diagnóstico. La cohorte euro-canadiense de pacientes con infección avanzada por el VIH es la cohorte internacional más importante de este tipo. El tamaño de la cohorte nos ha permitido describir a nivel de diferentes países de Europa occidental y Canada las características demográficas y diferentes enfoques terapéuticos hacia los pacientes con infección avanzada por el VIH. Las diferencias demográficas entre cohortes es reflejo de la diferente epidemiología de la infección por VIH en los países participantes. Por ejemplo, la proporción de pacientes de sexo masculino pasó de un 66% en Londres a un 93% en Calgary y la proporción de adictos a drogas por vía parenteral de un 1.5% en Londres (donde prevalece la vía sexual) a un 30% en Barcelona, donde la epidemia a afectado de forma importante los drogadictos por vía endovenosa en los años 80 y 90. Globalmente, la vía de transmisión heterosexual es la prevalente en esta clase de pacientes (36%), subrayando la importancia de implementar diferentes estrategias de cribaje en esta población para evitar el

VI. Discusión

diagnóstico tardío. Resultados similares se habían detectado también en otras cohortes [10, 12, 236-238]. Desde el punto de vista de las características clínicas, como es de esperar, la mediana de linfocitos T CD4⁺ está globalmente por debajo de 50 céls/ μ L y el nivel plasmático de RNA del VIH por encima de 100.000 copias/mL. La PCP se confirma como la infección oportunista más frecuente en los países estudiados, seguida por la tuberculosis; esta última sin embargo con diferencias significativas según el centro, dependiendo de la prevalencia de la TB en la población general del país o de la región estudiados. Es interesante subrayar el hecho que al casi un 20% (144/760) de los pacientes que debutan con SIDA en la cohorte presentan más de una enfermedad definitoria en el momento del diagnóstico, hecho que sin duda dificulta el manejo clínico de estos pacientes.

Por lo que concierne el momento de empezar el TARGA en estos pacientes, hay una gran disparidad de criterios, hecho que refleja que en el momento de realizar este estudio faltaban datos sobre el momento óptimo para empezar el TAR en un paciente con una enfermedad definitoria de SIDA concomitante. Medianamente, los pacientes empezaron tratamiento antirretroviral 31 días después del diagnóstico de la infección oportunista (IC95% 30-34 días); un 25% empezó en las primeras dos semanas, 20% entre 2 y 4 semanas y otro 21% dentro de los primeros 60 días. El tipo de infección oportunista en esta cohorte influencia el *timing* de comienzo el TAR, siendo un diagnóstico de sarcoma de Kaposi predictor de un inicio más precoz mientras un diagnóstico de TB está más relacionado a un comienzo más tardío. Esto probablemente refleja el hecho que ya era conocido en el momento de inicio de este estudio que el pronóstico del sarcoma de Kaposi mejora considerablemente en presencia del TAR. El hecho que los pacientes con TB empezaban tratamiento de forma más tardía puede reflejar por un lado el miedo al desarrollo del síndrome de reconstitución inmune y por el otro con el hecho que estos

VI. Discusión

pacientes presentan unos niveles de CD4 más altos comparados con los afectados por otras infección oportunistas. En el análisis multivariado los factores que afectaron el timing del comienzo del TAR se confirmaron un diagnóstico de sarcoma de kaposi o tuberculosis y niveles más altos de linfocitos T CD4+ al baseline. Además, tal como se detalla en el siguiente apartado, sólo en los últimos años se han desarrollado ensayos clínicos concluyentes sobre el mejor momento de empezar el TAR en pacientes con tuberculosis y por esto en el momento de este estudio de cohortes los clínicos actuaban de forma empírica sin tener datos sólidos de la literatura.

También la disparidad en la pauta inicial de antirretrovirales en las diferentes cohortes refleja el desconocimiento (por falta de datos específicos) de la mejor pauta de antirretrovirales en pacientes con SIDA en el momento del estudio. En particular, sobre todo en los centros italianos, destaca la tendencia a empezar en estos pacientes con pautas basadas en inhibidores de la proteasa (variando entre un 39% en Calgary y un 82% en Modena, encontrándose Barcelona alrededor del 60%). Este hecho depende probablemente de los datos de reconstitución inmune disponibles en el momento del estudio; los únicos datos entonces disponibles eran los derivado de subestudios de grandes ensayos clínicos aleatorizados que sugerían que los IPs podían implicar una reconstitución inmune más robusta en pacientes con bajos recuentos de linfocitos T CD4+ [239, 240] y sobre la presunta necesidad de utilizar fármacos con una barrera genética más alta en pacientes con cargas virales elevadas para evitar la selección de resistencias genotípicas [215]. Sin embargo, los pacientes con tuberculosis tendían a utilizar inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, probablemente para minimizar las posibles interacciones entre TARGA y tuberculostáticos.

Desde el punto de vista de la respuesta al tratamiento, más del 90% de los pacientes incluidos en la cohorte euro-canadiense alcanzaron después de un año de seguimiento

VI. Discusión

niveles indetectables (< 500 cp/mL) de RNA del VIH y recuperaron de forma consistente los niveles de linfocitos T CD4+, de forma similar a los reportados a pacientes sin enfermedades definitorias de SIDA en el mismo periodo del estudio [241]. Los pacientes que empezaron tratamiento en la era más reciente del TAR (2003-2004) tuvieron una tasa de respuesta mejor respecto a las épocas anteriores del TAR, probablemente por las mejoras en el manejo de estos pacientes que se han ido implementando con el tiempo, entre ellas el uso de fármacos antirretovirales más potentes, un mejor manejo de las interacciones farmacológicas, el uso más universal de los genotipados basales y la mejor atención a la adherencia.

Desde el punto de vista del pronóstico, para los 584 pacientes de los cuales disponemos de información sobre nuevos eventos definitorios de SIDA y muerte, el 18.8% desarrollaron una nueva enfermedad definitoria de SIDA y el 16.4% fallecieron. Estos hallazgos están en línea con otros estudios en pacientes avanzados [12]. Los factores pronósticos que se asociaron de forma significativa a muerte en los modelos multivariantes fueron la mayor edad al diagnóstico, el hecho de haber empezado tratamiento en la época más antigua del TARGA, elevados niveles de RNA del VIH y bajos recuentos de linfocitos CD4+ y hemoglobina al momento basal. Los pacientes diagnosticados de linfoma al baseline presentaron una probabilidad mayor de progresión a SIDA y/o muerte comparados con los pacientes con otras enfermedades definitorias de SIDA al baseline. En términos pronósticos, es importante subrayar que la mayoría de eventos de progresión de enfermedad y/o muerte acontecieron en el primer año de *follow-up* tras el comienzo del TARGA; los pacientes que superan este período presentan buena respuesta al TARGA y un muy buen pronóstico a medio y probablemente a largo plazo.

VI. Discusión

También desde los resultados del trabajo 3 (cohorte PISCIS) hemos podido deducir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes que debutan con una enfermedad definitoria de SIDA en nuestro medio. Respecto a la cohorte euro-canadiense la cohorte PISCIS es más homogénea, perteneciendo al mismo ámbito territorial. Los pacientes que debutan con SIDA en Catalunya y Baleares son aproximadamente un 12% de los pacientes naïve incluidos en la cohorte hasta el año 2009. Globalmente, presentan características parecidas a los pacientes de la cohorte euro-canadiense, siendo la vía de transmisión heterosexual la más frecuente en estos pacientes (41%) aunque con una presencia más importante de usuarios de drogas por las características intrínsecas de la epidemia en esta región de Europa, que más del 50% presenta menos de 50 linfocitos T CD4+ al baseline, cargas virales elevadas, las dos infecciones oportunistas más frecuentes se confirman el PCP (31%) y la TB (24%), la proporciones de progresión a SIDA o muerte (9.7% y 11.7%), respectivamente, fueron algo inferiores al la cohorte euro-canadiense, probablemente por el hecho que la cohorte PISCIS incluye 5 años adicionales de seguimiento , en los cuales la mejora del manejo y la disponibilidad de tratamientos más potentes ha hecho disminuir la morbi-mortalidad de estos pacientes [1, 242-245]. Los factores pronósticos de progresión de la enfermedad y/o muerte son parecidos entre las dos cohortes, asociándose en la cohorte PISCIS un peor pronóstico con un diagnóstico de linfoma, la edad superior a 35 años, y unos linfocitos CD4+ basales inferiores a 50 células/ μ L. Las respuestas al TARGA al año fueron similares entre las 2 cohortes. En la cohorte PISCIS pudimos analizar también las causas de muerte de estos pacientes , siendo que al rededor de la mitad se mueren por causas directamente relacionadas con el SIDA, mientras en la otra mitad las muertes se relaciona esencialmente con infecciones o tumores no directamente relacionados al VIH.

2. Mejor momento para empezar el TARGA en los pacientes naïve a los antirretrovirales cuando esté presente una enfermedad definitoria de SIDA en el momento del diagnóstico de la infección por VIH.

Una proporción considerable de los pacientes con infección por VIH-1 todavía se diagnostican de una enfermedad definitoria de SIDA en el mismo momento o poco después del diagnóstico de la infección por el VIH, ya sea porque el diagnóstico se hace tarde o por la presentación tardía de los pacientes a los centros sanitarios. En los países occidentales, la frecuencia de diagnóstico de un evento definitorio de SIDA en concomitancia del diagnóstico de VIH sigue siendo elevado, a pesar de los esfuerzos destinados a un diagnóstico precoz y al acceso a la atención sanitaria. El 39% de los pacientes en un estudio realizado en EE.UU. se diagnosticaron de SIDA en primer año del diagnóstico de VIH [237], 18% en la cohorte CoRIS en España tenía categoría criterios CDC C en el momento del diagnóstico [231], 24% en una encuesta epidemiológica en Italia se presentó con una infección oportunista concomitante [246]. Por lo que concierne Catalunya y la ciudad de Barcelona, el diagnóstico tardío está en línea con otros países occidentales: en la cohorte PISCIS, un 26% de los pacientes desarrolló un evento definitorio de SIDA durante el primer año de seguimiento [247]; de los pacientes diagnosticados en Barcelona entre 2002 y 2009, el 19% presentaba una enfermedad definitoria de SIDA en el momento del diagnóstico. A pesar de la relativa frecuencia del diagnóstico concomitante de VIH y de un evento definitorio de SIDA, el mejor momento para empezar el TARGA aún no estaba definido en el momento de empezar esta tesis doctoral. La decisión clínica de iniciar inmediatamente o demorar el TAR no es fácil, porque, como arriba mencionado, un comienzo inmediato implica un mayor riesgo de interacciones farmacológicas, una incidencia de SIRS aumentada y posibles problemas de adherencia en pacientes recién diagnosticados y que de repente tienen que recibir pautas de tratamiento complejas; por otro lado, el demorar el tratamiento aumenta de forma considerable la probabilidad de progresión a SIDA y muerte. Por este motivo este importante dilema clínico ha sido y es aún objeto de estudio de importantes ensayos clínicos randomizados [40, 100, 108, 187, 188, 190-192] cuyos resultados se han publicado en importantes revistas científicas en los últimos años.

VI. Discusión

Sin embargo, muchas preguntas clínicas importantes en este campo, todavía no se han aclarado, entre ellas:

1. No se dispone de datos sobre el mejor momento para iniciar la TARGA para algunas infecciones oportunistas como la toxoplasmosis encefálica;
2. Datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados para determinar el mejor momento para iniciar la TARGA en algunas infecciones oportunistas como la criptocosis extrapulmonar son controvertidos [HAART precoz es beneficiosa en un análisis post-hoc en el estudio ACTG A5164 [108] y perjudicial en un estudio publicado en Zimbabwe[190]];
3. No hay ensayos clínicos aleatorizados en mejor momento para iniciar la TARGA en el contexto de algunas neoplasias relacionadas con el SIDA, como el linfoma no Hodking o el sarcoma de Kaposi se encuentran disponibles.

En la Unión Europea la incidencia de infecciones oportunistas es relativamente baja y sería muy difícil realizar estudios controlados, por lo que los datos que surgen de los estudios de cohortes pueden ser útiles con el fin de extrapolar los resultados surgidos de ya publicados en ensayos clínicos aleatorios a diferentes contextos clínicos.

En esta tesis doctoral se reportan los resultados de dos estudios de cohortes cuyos datos fueron recogidos y analizados antes de la publicación de los diferentes ensayos clínicos sobre el mejor momento de empezar el TARGA en presencia de una infección oportunista. Los dos estudios de cohortes publicados en el ámbito de esta tesis doctoral añaden a la actual literatura nuevos datos sobre este tema, ya que han sido llevados a cabo en un entorno clínico diferente de otros estudios, o sea países europeos como España, Italia y Reino Unido (con un pequeño porcentaje de pacientes de Canadá), donde el acceso a la asistencia sanitaria es universal y la epidemiología y la mortalidad de las infecciones oportunistas son completamente diferentes a los reportados en los estudios publicados hasta ahora. Los datos del estudio ACTG A5164 [108] son en gran medida procedentes de EE.UU., donde el sistema de salud es sustancialmente diferente de los países europeos y se centraron principalmente en PCP e infecciones bacterianas

VI. Discusión

graves, (que representan más del 75% de los pacientes incluídos). Los estudios controlados que definen el mejor momento de empezar el TARGA en el contexto de la coinfección VIH-TB [los ensayos SAPIT [187, 188], CAMELIA [111] y STRIDE[110]] se llevaron a cabo principalmente en África sub-Sahariana y Asia sudoriental, donde la incidencia de la tuberculosis y la mortalidad difieren sustancialmente del contexto de Europa occidental y Norte América. Por lo tanto, creemos que nuestros resultados merecen atención, ya que confirman que, en términos generales, los datos que emergen de los ensayos clínicos aleatorizados pueden ser aplicables también a diferentes contextos epidemiológicos y sistemas de salud.

Considerados en su globalidad, los dos estudios demuestran una menor probabilidad de progresión a SIDA y muerte en los pacientes con una enfermedad definitoria de SIDA que empiezan precozmente el TARGA (dentro de los primeros 30 días desde el diagnóstico de la infección) respecto a los que lo difieren, con resultados más concluyentes en términos estadísticos para la cohorte PISCIS respecto a la euro-canadiense, probablemente porque la primera es una cohorte más homogénea y más reciente (seguimiento hasta 2009, contra un seguimiento hasta 2006 de la cohorte euro-canadiense), con disponibilidad de tratamientos más eficaces sobre todos en los últimos años. También se ha realizado un subanálisis agrupando por infecciones oportunistas basales.

Como en otros estudios realizados en países occidentales, también en estas dos cohortes la enfermedad oportunista más frecuentemente diagnosticada al baseline ha sido la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. La grave afectación pulmonar es a menudo causa de ingreso en unidades de cuidados intensivos, y en este contexto clínico, el comienzo del TARGA a menudo se retrasa. Sin embargo, los datos del estudio ACTG A5164 [108] sugieren que el inicio temprano del TARGA general (en las primeras 4 semanas desde el comienzo del tratamiento de la infección oportunista) redujo significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad y la muerte en comparación con un comienzo más tardío del TARGA (mediana de 45 días), lo que indica que incluso unas pocas semanas podrían ser cruciales en pacientes naïve con diagnóstico de una infección oportunista. Un análisis post hoc en el ACTG A5164 demostró una tendencia hacia un mejor resultado para los pacientes con PCP que reciben el TARGA de forma precoz, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Nuestros dos estudios observacionales mostraron resultados similares. En la cohorte euro-canadiense los pacientes con PCP que iniciaban el TARGA de forma temprana presentaban un riesgo de progresión a SIDA o muerte un

VI. Discusión

90% menor respecto a los pacientes que iniciaban el TAR de forma más tardía ($p=0.09$ en el análisis multivariante). En la cohorte PISCIS, 202 pacientes fueron diagnosticados de PCP al inicio del estudio, y los que iniciaron el TARGA en los primeros 30 días a partir del diagnóstico tuvieron un pronóstico significativamente mejor que los que comenzaron TARGA después (3% murieron en el grupo de tratamiento temprano en comparación con el 15% entre los que se inician TARGA después, $p = 0,004$). En el análisis de regresión de Cox multivariante, el diagnóstico de PCP al inicio del estudio se asoció de forma independiente con un peor pronóstico.

La tuberculosis es la segunda infección oportunista más común en algunos lugares de Europa (entre ellos España) y la más común en todo el mundo. Casi todos los ensayos clínicos aleatorizados sobre el mejor momento del comienzo del TARGA en el contexto de la coinfección VIH-TB se han realizado en entornos con recursos limitados, mientras que en los países occidentales sólo se dispone de los datos observacionales [186]. El estudio Sapit [187] demostró que el tratamiento antirretroviral debe iniciarse durante la fase de inducción del tratamiento anti-TB en pacientes con tuberculosis pulmonar y no debe retrasarse después de la finalización de este último, por lo menos para los pacientes con recuentos de células T CD4 + igual o inferior a 500 células / mL. Un subanálisis de este ensayo [188] llegó a la conclusión de que, en los pacientes con TB pulmonar y un recuento de CD4 + T-cell de menos de 50 células / μ L, el comienzo del TARGA durante las primeras 4 semanas se asoció con una mejor supervivencia libre de SIDA, aunque con un mayor riesgo de SIRS. En los pacientes con un recuento de células T CD4 + mayor de 50 células / μ L el riesgo de SIRS se reduce sin comprometer la supervivencia libre de SIDA. Los estudios CAMELIA [111] STRIDE [110] confirmaron también que, para las personas muy inmunodeprimidas (recuento de células CD4 + de menor de 50 células / μ L), principalmente reclutados en países con recursos limitados, el TARGA precoz (en las primeras 2 semanas) redujo significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad y la muerte. Estos datos probablemente no pueden ser generalizados a pacientes con meningitis tuberculosa, ya que los datos publicados por otro ensayo comparando la estrategia temprana con el inicio diferido de TARGA en los pacientes infectados por VIH con meningitis tuberculosa [189] reveló que el TARGA diferido no se asoció significativamente con mayor mortalidad durante los 9 meses de seguimiento o con una mayor incidencia de efectos adversos graves o SIRS respecto al grupo de tratamiento precoz. Los datos de estos estudios aún no se han incorporado en

VI. Discusión

las guías de la IDSA y de los CDCs que en 2009 [248] aún aconsejaban empezar el TARGA en pacientes con TB en las primeras dos semanas si tienen un recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 100 céls/mm³, al final de la fase de inducción si el recuento de CD4 es de entre 100 y 200 céls/mm³ y al final del tratamiento de la Tuberculosis si los CD4+ son más de 350/mm³. Con los datos de los ensayos clínicos estas indicaciones tienen que cambiar ya que se ha visto que diferir el TARGA después del tratamiento completo de la tuberculosis aumenta de forma significativa la mortalidad. En la cohorte euro-canadiense, los pacientes con tuberculosis que diferieron el tratamiento antirretroviral más allá de los 30 días presentaron un riesgo significativamente superior de progresión a SIDA y/o muerte (HR 2.55, p=0.03 en el análisis multivariante). En esta cohorte no disponíamos de datos respecto a la localización de la tuberculosis. En la cohorte PISCIS, se observó una tendencia hacia una menor mortalidad en los pacientes que empezaron el TAR en los primeros 30 días (4,2% en el grupo de tratamiento precoz vs 13,8% en aquellos que comenzaron TARGA después, p = 0,133). En esta cohorte sí disponíamos del dato de la localización de la tuberculosis y los pacientes se analizaron en función de si tenían tuberculosis pulmonar (62/157, 39%) o extra-pulmonar (95/157, 61%). Entre los pacientes con TB pulmonar, el inicio temprano del TARGA redujo significativamente la mortalidad respecto a los pacientes con TB que diferieron el TARGA (0% vs 17%, p = 0,045). Esta ventaja para el inicio temprano del TARGA no se observó en los pacientes con TB extrapulmonar. Este hallazgo está en línea con los datos publicados en la literatura, donde para tuberculosis pulmonar hay un nivel de evidencia suficiente para no diferir en TAR más allá de los 15 días en pacientes con TB pulmonar y un recuento de CD4 inferior a 50 céls/ μ L y más allá de las 8 semanas (final de la fase de inducción) para los pacientes que tienen un recuento de CD4 entre 51 y 500 céls/ μ L. La única forma de tuberculosis extrapulmonar para la cual hay datos controlados sobre el mejor momento de empezar el TAR es la meningitis tuberculosa, y, como arriba mencionado, un comienzo precoz no está relacionado a un mejor pronóstico [189]. No sabemos cuántos pacientes de la cohorte PISCIS tenían meningitis tuberculosa, aunque el número es probablemente bajo. En un estudio realizado en España durante la era pre-HAART, menos del 10% de los casos de tuberculosis en pacientes infectados por el VIH tenían afectación del sistema nervioso central [249].

Para otras infecciones oportunistas, las cuales fueron analizadas de forma conjunta en las dos cohortes debido a problemas con el tamaño de la muestra, el inicio temprano de

VI. Discusión

la terapia HAART también se asoció globalmente con un mejor resultado en términos de la variable combinada progresión del SIDA / muerte. Sin embargo, las recomendaciones no podemos hacer recomendaciones específicas para estas infecciones oportunistas, siendo un grupo muy heterogéneo de condiciones clínicas incluyendo candidiasis esofágica, toxoplasmosis encefálica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, criptococosis extrapulmonar, enfermedad por citomegalovirus y otras condiciones menos frecuentes. La única infección oportunista para la cual disponemos de datos controlados es la meningitis criptocócica; en estudios realizados en África sub-sahariana [190, 191] se observó una mortalidad significativamente mayor entre los pacientes que iniciaron el TARGA precozmente (3-7 días desde el diagnóstico). En estos dos ensayos es posible que el TARGA se inició antes de que una clearance eficaz del *Cryptococcus* del LCR, proporcionando una evidencia de que, en la meningitis criptocócica aguda, es importante aclarar la carga antigénica criptocócica tan pronto como sea posible con un tratamiento totalmente activo antes de iniciar el TARGA. En este sentido, en otro estudio realizado en Sudáfrica [250], 130 pacientes infectados por el VIH que experimentan el primer episodio de meningitis criptocócica fueron tratados con amfotericina 1 mg / kg durante una mediana de 14 días, seguido de tratamiento de mantenimiento con fluconazol; el TARGA se inició una mediana de 18 días desde el diagnóstico meningitis criptocócica. En este estudio, la persistencia de cultivos positivos para *Cryptococcus* en el LCR se asoció significativamente con la incidencia de SIRS criptocócico. En este estudio se logró una supervivencia del 80% a las 24 semanas, lo que indica que el TARGA se puede iniciar antes de lo indicado por los anteriores estudios africanos si se realiza un tratamiento totalmente activo de la meningitis criptocócica y un tratamiento agresivo del aumento de la presión intracraneal mediante punciones lumbares de repetición. De hecho, ensayos realizados en entornos clínicos diferentes o con un enfoque más agresivo para el manejo del SIRS criptocócico demostraron resultados diferentes. Un análisis post hoc del estudio del estudio ACTG A5164 mostró una tendencia hacia un mejor pronóstico en 35 pacientes con criptococosis meníngea que iniciaron el TAR de forma precoz (dentro de los primeros 15 días después del diagnóstico,[108]. Otro estudio llevado a cabo en Botswana [192] evaluó el impacto del TARGA precoz (dentro de 7 días) comparado con TARGA diferido (después de 28 días) en el aclaramiento de *Cryptococcus* del LCR; el TARGA temprano no se asoció con un mejor aclaramiento de *Cryptococcus* del LCR y resultó asociado a un mayor riesgo de SIRS; sin

VI. Discusión

embargo, las muertes fueron menos frecuentes en el grupo de tratamiento temprano, mostrando una tendencia opuesta en comparación con los otros dos ensayos africanos. En este estudio se utilizó anfotericina B (y no fluconazol) como terapia de inducción y el diagnóstico y el manejo del SIRS se aplicaron correctamente. Estos datos contrastantes procedentes de diferentes estudios evidencian que se necesitan con urgencia estudios para dilucidar el mejor momento para iniciar la TARGA en la meningitis criptocócica. Sin embargo, un tratamiento que garantice un aclaramiento precoz del *Criptococo* del LCR y un manejo agresivo del aumento de la presión intracraneal son probablemente los puntos claves para el manejo de estos pacientes y un inicio más precoz del TARGA (poco después de que el cultivo de LCR para *Criptococo* sea negativo) debería tenerse en cuenta. En nuestras dos cohortes, sólo 19 (cohorte internacional) y 16 (cohorte PISCIS) pacientes tuvieron criptococosis extrapulmonar, y globalmente presentaron (de forma similar al estudio ACTG 5164) un mejor pronóstico los pacientes que empezaron el TARGA precozmente; sin embargo el *outcome* se analizó conjuntamente con otras infecciones oportunistas, por lo tanto no podemos delinear conclusiones específicas. En nuestra opinión, esperar 5 o 10 semanas antes de iniciar TARGA en estos pacientes muy inmunodeprimidos, como sugieren los ensayos clínicos africanos que han visto mayor mortalidad en un comienzo muy precoz del TAR, puede ser perjudicial, incrementando el riesgo de progresión de la enfermedad y la mortalidad, especialmente en entornos con recursos limitados.

El momento óptimo para empezar el TARGA para infecciones diferentes de PCP y TB debe ser validada con estudios realizados en un contexto clínico distinto de los entornos con recursos limitados.

Para aquellas infecciones oportunistas cuyo tratamiento específico no está disponible, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva o diarrea crónica causada por especies de *Cryptosporidium*, el TARGA debe iniciarse lo antes posible, ya que la restauración inmunológica asociada es crucial para el buen pronóstico de estas enfermedades.

Para neoplasias relacionadas con el SIDA (sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin), no se observaron ventajas al iniciar el TARGA de forma precoz o diferida, aunque el tamaño de la muestra no nos permite sacar conclusiones sobre el mejor momento de la TARGA en estas condiciones. Para el sarcoma de Kaposi el TARGA, sólo o en asociación con la quimioterapia específica, ha demostrado mejora de las lesiones y aumento de la

VI. Discusión

supervivencia en los pacientes afectados [251]. Para los linfomas asociados a SIDA tratados con quimioterapia el hecho de recibir TARGA [252] y una reducción significativa de la viremia [253] se han demostrado un factor de buen pronóstico. Aunque no existan datos controlados, a nivel de opinión de experto, podemos concluir que el TARGA, junto con una terapia específica, es fundamental para mejorar el pronóstico de las neoplasias relacionadas a SIDA y probablemente se tiene que empezar cuanto antes tras el diagnóstico.

Una de las principales razones para retrasar el TARGA es la posibilidad de desarrollar SIRS, sobre todo en pacientes muy inmunodeprimidos. Un subanálisis del estudio ACTG A5164 [100] reveló que el inicio temprano de la terapia HAART en las infecciones oportunistas diferentes de la TB y de las infecciones fúngicas no aumentó la incidencia de SIRS. Por otra parte, tanto en el estudio CAMELIA [111] como en el Sapit [188], el TARGA precoz se asoció con un aumento significativo en la SIRS asociado a TB, aunque se observó reducción de la mortalidad en pacientes que iniciaron TARGA precozmente en ambos ensayos. En el estudio de Török [189] sobre meningitis tuberculosa no se reportan los casos de SIRS; en el estudio de Bisson et al. [192] sobre meningitis criptocócica un comienzo muy precoz (primeros siete días) del TARGA estaba asociado a un aumento de la incidencia del SIRS. Para otras infecciones oportunistas del SNC, como la encefalitis toxoplásmica, no existen datos específicos sobre el mejor momento de empezar el TAR. Los datos que emergen de los ensayos clínicos hacen hipotizar que en enfermedades oportunistas del SNC el manejo del SIRS sería más complicado, siendo el cráneo una estructura cerrada y una reacción inflamatoria grave como la provocada por el SIRS podría conducir a un aumento de la presión endocraneal con riesgo de enclavamiento y por lo cual de difícil manejo.

En nuestros estudios epidemiológicos no se recogieron datos sobre SIRS; sin embargo, se observó que la mortalidad no fue mayor en los pacientes que inician TARGA durante los primeros 30 días, por lo tanto, podemos concluir que, en nuestro contexto clínico, por lo general, el temor de SIRS para las infecciones oportunistas que no afecten el SNC no debería ser un obstáculo para el inicio temprano del TARGA.

La limitación más importante en estudios de este tipo es sin duda la metodología. El hecho que un paciente empiece tratamiento de forma más o menos precoz no depende

VI. Discusión

del azar como en un estudio controlado sino de una decisión clínica o de factores que este tipo de estudios no puede medir. La metodología aplicada (conocida como cálculo del 'leadtime') sin embargo está ampliamente avalada por la literatura científica y se ha utilizado en otros estudios observacionales, por ejemplo para evaluar la cifra de CD4 por encima de la cual es oportuno empezar el tratamiento antirretroviral [254, 255]. Por otro lado, los estudios observacionales en este contexto pueden paliar algunos déficit de los ensayos clínicos, que tienden a excluir los pacientes más graves o los pacientes de difícil seguimiento como los drogadictos activos, presentando un sesgo de selección que en general en los estudios observacionales es menos marcado, pudiendo ofrecer datos complementarios respecto a los estudios controlados. El hecho además de realizar análisis parecidos en dos cohortes distintas obteniendo resultados coherentes entre ellos, como en nuestro caso, también avala esta metodología.

Otra limitación consiste que los pacientes fallecidos en los primeros 30 días sin empezar el TAR fueron excluidos del análisis final. Sin embargo, en la cohorte PISCIS aplicamos un análisis de sensibilidad que consistió en asignar de forma aleatoria estos pacientes a las dos ramas (tratamiento precoz y tardío), sin que los resultados cambiaran.

Una tercera limitación es el escaso número de pacientes con cryptococosis extrapulmonar, toxoplasmosis encefálica o enfermedad por CMV, por lo cual no pudimos formular recomendaciones específicas para estas patologías.

Por último, como arriba mencionado, no se han reportado los casos de SIRI.

A pesar del gran avance de los últimos años sobre esta temática, permanecen algunos temas de sombra sobre el mejor momento de empezar el TAR en pacientes con SIDA. Uno de ellos es cuando empezar el TAR en pacientes con SIDA con infecciones oportunistas graves que implican el ingreso en unidad de cuidados intensivos. A pesar de los varios retos de administrar el TARGA en estos pacientes, entre ellos la vía de administración (en la mayoría de casos se tienen que administrar por sonda naso-gástrica con dudas sobre su absorción), nuestra experiencia a nivel de centro así como la experiencia de otros Autores [256] nos dice que, incluso en estos casos, un comienzo precoz del TARGA es beneficioso para los pacientes hospitalizados y/o ingresados en Unidades de cuidados intensivos.

VI. Discusión

En conclusión, los pacientes que inician TARGA dentro de los primeros 30 días de su diagnóstico de SIDA en las dos cohortes fueron menos propensos a progresar a SIDA y muerte respecto a los pacientes que comienzan más tarde. Para PCP, se obtuvieron resultados similares a los del estudio ACTG [108]. Los pacientes con TB que empiezan el TARGA de forma precoz tendían a tener un mejor pronóstico, sobre todo si tenían tuberculosis pulmonar. Para otras infecciones oportunistas, iniciar el TARGA de forma temprana se asoció a menor progresión de la enfermedad y/o muerte, incluso si el tamaño de la muestra no permitió un sub-análisis específico para diferentes infecciones oportunistas.

3. Mejor combinación de fármacos antiretrovirales en pacientes muy inmunodeprimidos ($CD4 < 100$ céls/ μ L) comparando una pauta basada en un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa y una basada en un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

Muy pocos ensayos controlados han explorado la mejor pauta de tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH-1 naïve muy inmunodeprimidos, siendo un bajo recuento de células T CD4 + o el SIDA clínico a menudo son criterios de exclusión en muchos estudios. En los grandes ensayos clínicos, aunque incluyan pacientes muy inmunodeprimidos la randomización no está estratificada por nivel basal de CD4 o presencia de infecciones oportunistas y sólo en algunos se estratifica por niveles basales de carga viral (normalmente más o menos de 100.000 cp/mL). Por este motivo es fundamental realizar estudios *ad hoc* para conocer la mejor pauta de antiretrovirales en pacientes muy inmunodeprimidos y/o con SIDA.

Aunque los regímenes basados en IPs potenciados han demostrado un buen control virológico y reconstitución inmune en muchos estratos de células CD4+ y son, sin duda, una buena opción de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH-1, garantizando una barrera genética más alta contra el desarrollo de la resistencia viral, una pauta basada en efavirenz- podría resultar útil en algunas situaciones clínicas, por ejemplo, cuando una infección oportunista concomitante como la tuberculosis está presente, al ofrecer una carga de pastillas inferior (y por lo tanto una más fácil adherencia) y menos interacciones farmacológicas . Cuando se iniciaron los ensayos Advanz y Advanz-3, se disponía de muy pocos datos controlados sobre el mejor tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH-1 en individuos con recuentos de células T CD4 muy bajos. En la actualidad, fuera de los datos presentados en esta tesis doctoral, sólo disponemos de un estudio de estas características: Sierra-Madero et. al. [227]. Este estudio incluyó 189 pacientes que se randomizaron a recibir efavirenz (N=95) o lopinavir/ritonavir (N=94), ambos en combinación con zidovudina/lamivudina. El *endpoint* primario fue la proporción de pacientes con un nivel de RNA del VIH-1 plasmático inferior a las 50 copias/mL a las 48 semanas. El endpoint secundario fue el incremento de linfocitos T CD4. Se aplicó un test de no-inferioridad para el endpoint primario. En este estudio, en el análisis por intención de tratar, una proporción

VI. Discusión

significativamente más alta de pacientes alcanzó un RNA del VIH por debajo de 50 cp/mL a las 48 semanas en la rama de efavirenz (70%) respecto a la rama de lopinavir (53%), $p=0.013$. En un subanálisis por estratos de CD4 esta diferencia se confirmó para pacientes con menos de 100 CD4/ μ L al baseline ($p=0.03$) pero no para pacientes con CD4 entre 101 y 200 cells/ μ L. Desde el punto de vista inmunológico, este estudio no detectó diferencias significativa en la recuperación de linfocitos T CD4+ a las 48 semanas en las dos ramas (+234 cells/ μ L para efavirenz y +239 para lopinavir, $p=0.8$).

3.1 Reconstitución inmune: análisis cuantitativo

Los dos estudios Advanz (1 y 3) presentan como endpoint primario la reconstitución inmune en términos de recuperación de la mediana de CD4 a las 48 semanas con análisis secundarios a las 96 semanas y, para el Advanz-1 a los 3 años. El cálculo del tamaño muestral se ha realizado para este objetivo. En los dos estudios se demuestra una reconstitución inmunológica similar para una pauta basada en efavirenz y pautas basadas en inhibidores de la proteasa (indinavir, lopinavir y atazanavir) potenciados con ritonavir. Ambos estudios presentaron una recuperación de CD4 similar al estudio mejicano, sin diferencias significativas entre la rama de efavirenz y la rama de IP potenciado. En estudios anteriormente publicados se había demostrado una mejor recuperación de CD4 en pacientes tratados con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir respecto a una pauta basada en efavirenz; por ejemplo, en el estudio A5142 la recuperación de linfocitos CD4+ fue significativamente mayor para la rama de lopinavir respecto a la de efavirenz a las 96 semanas, sin diferencia a las 48. Tanto el estudio de Sierra Madero como los dos estudios Advanz la recuperación de linfocitos T CD4+ a las 48 semanas no vio diferencias significativas entre efavirenz e IPs potenciados. En el estudio Advanz-1 se realizó un análisis secundario a los 2 y 3 años y tampoco vimos diferencias significativas entre las dos ramas. Alrededor del 50% de los pacientes del estudio Advanz y el 70% de los pacientes del ensayo Advanz-3 alcanzaron tras un año de TARGA efectivo unos niveles de linfocitos T CD4+ superiores a 200 células/mm³, sin diferencias significativas entre una pauta basada en efavirenz y en una basada en un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir; por encima de esta cifra de linfocitos T CD4+ es seguro retirar la profilaxis primaria y secundaria de la mayoría de las infecciones oportunistas, siendo

VI. Discusión

muy baja la probabilidad de recaída o de desarrollo de un nuevo evento definitorio de SIDA.

En este apartado podemos concluir que la reconstitución inmune en pacientes muy inmunodeprimidos a las 48 semanas es similar para una pauta basada en efavirenz y una pauta basada en inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir. La recuperación de los linfocitos T CD4⁺ es sin embargo sólo parcial a corto y medio plazo, no alcanzando la mediana los niveles de la normalidad. En este sentido tanto los datos os datos publicados por los investigadores mejicanos como los nuestros van a favor de la posibilidad de usar efavirenz en el contexto clínico de pacientes muy inmunodepridos con la ventaja de una menor carga de pastillas y una posible mejor adherencia, además de un mejor perfil de interacciones con los fármacos tuberculostáticos. Si no está disponible el genotipado de resistencias, hemos visto en el apartado anterior que el tratamiento antirretroviral en caso de una infección oportunista se tendría que empezar en la mayoría de los casos durante las primeras 2-4 semanas desde el diagnóstico. este es un tiempo suficiente para tener el resultado del genotipado. Si el clínico prefiere no esperar este resultado es más prudente empezar con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir por la posibilidad de la presencia de mutaciones transmitidas [257].

3.2 Reconstitución inmune: análisis cualitativo

En los estudios Advanz se ha analizado el efecto del TARGA sobre la calidad de la recuperación de la respuesta inmunológica en pacientes muy inmunodeprimidos. Para esto se han analizado los marcadores de activación (CD38 y CD38DR), inmunosenescencia (CD28), células CD4 naïve (CD45RA⁺CD45RO⁻), células memoria (CD45RA⁻CD45RO⁺) para ambos estudios y, para el estudio Advanz-1, la recuperación de la respuesta a mitógenos (PHA, PWM, CD310⁺, CD310⁺28⁺) y respuestas a antígenos (CMV, toxoide tetánico y proteínas específicas del VIH gp120 y p24).

Por lo que concierne el porcentaje de células CD4⁺ la mediana en el momento basal se encuentra por debajo del 5% (valor normal superior al 40%); la recuperación en porcentaje y número absoluto al año y a los 2 años es solo parcial, alcanzando valores por debajo de la normalidad. También el ratio CD4/CD8 permanece invertido, a diferencia de pacientes que empiezan tratamiento en fases más precoces de la infección [81, 258]. En este aspecto el tipo de tratamiento antirretroviral (basado en efavirenz o

VI. Discusión

en inhibidores de la proteasa) no afecta la reconstitución inmune, no detectándose diferencias significativas al año (Advanz-1 y 3) y a los 2 años (Advanz-1). Por lo que concierne los marcadores de senescencia celular (ausencia de la molécula CD28) se observó una recuperación del porcentaje de las células CD4⁺ y CD8⁺ que expresan el marcador CD28 en todas las ramas de tratamiento y de forma similar, aunque ningún grupo alcance los valores que se pueden observar en pacientes no infectados o en pacientes con una infección menos avanzada por el VIH tratados durante un año con triple terapia [81].

La alta expresión de marcadores de activación celular, y en especial modo el CD38 y el HLA-DR, se han asociado en varios estudios a un a mayor probabilidad de progresión de la enfermedad por VIH y a muerte [78]. En pacientes muy inmunodeprimidos hemos observado una disminución significativa de los marcadores de activación en todas las ramas de tratamiento (efavirenz o IP potenciado) tras uno o dos años de tratamiento. En el estudio Advanz-1 la activación inmune fue significativamente menor en CD4⁺ y CD8⁺ de forma consistente a partir del mes 6 para el grupo de efavirenz. Curiosamente, en el estudio Advanz-3, aunque la expresión de los marcadores de activación fue significativa tras un años de TARGA efectivo, no detectamos diferencias significativas en el descenso de los marcadores de activación entre efavirenz e inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir. Para las tres ramas, el nivel de activación inmune tras un año de tratamiento efectivo permanece de todas formas superior al detectado en pacientes sanos, a diferencia de pacientes tratados en fases más tempranas de la infección [81].

Por lo que concierne las células naïve (CD45RA⁺CD45RO⁻), el porcentaje que detectamos en pacientes avanzados es por lo menos la mitad de lo que detectamos en pacientes con infección más temprana o pacientes sanos [81]. Los pacientes no incrementan de forma significativa las células naïve tras uno o dos años de tratamiento antirretroviral eficaz, demostrando en este ámbito también que un sistema inmunitario muy afectado no recupera su plena funcionalidad en términos de timopoiesis tras el comienzo del TARGA, por lo menos a corto plazo. La mayoría de células circulantes en pacientes avanzados, incluso tras uno o dos años de TARGA efectivo, presentan por lo tanto un fenotipo memoria (CD45RA⁻CD45RO⁺); mayoritariamente se trata de células activadas. Este porcentaje permanece prácticamente invariado tras uno o dos años de tratamiento antirretroviral eficaz. Tampoco se detectaron diferencias entre una pauta basada en

VI. Discusión

efavirenz y una basada en inhibidores de la proteasa en la variación de los fenotipos *memoris/naïve*.

En el estudio Advanz-1 también se estudió la capacidad de recuperación de la respuesta a mitógenos genéricos y a antígenos específicos. No se detectaron diferencias entre las 3 ramas en ningún momento. Mientras globalmente los pacientes recuperaron la capacidad de respuesta a mitógenos genéricos (PHA, PWM, CD310+, CD310+28+), la capacidad de respuesta a antígenos específicos fue sólo parcial a medio plazo (CMV, toxoide tetánico y proteínas específicas del VIH gp120 y p24). Estos resultados son parecidos a pacientes tratados en fases más precoces de la infección que tampoco son capaces de restaurar una inmunidad específica frente a las proteínas del VIH [258].

Globalmente, podemos afirmar que la reconstitución inmune a corto y medio plazo en pacientes muy inmunodeprimidos (<100 linfocitos T CD4+/ μ L) que reciben un TARGA efectivo basado en efavirenz o un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir es sólo parcial desde un punto de vista cuantitativo y cualitativo.

3.3 Supresión virológica

En términos de supresión virológica, en pacientes muy avanzados efavirenz ha mostrado superioridad respecto a lopinavir/ritonavir en el estudio de Sierra Madero [227]. En el estudio CASTLE [200] atazanavir y lopinavir, ambos potenciados con ritonavir, se compararon en diferentes estratos de CD4. Los pacientes que recibieron atazanavir alcanzaron una proporción de supresión virológica mayor respecto a lopinavir en el estrato más bajo de CD4 (78% de los pacientes con menos de 50 células / μ L alcanzaron supresión virológica al año en el grupo de atazanavir frente al 63% en el grupo de lopinavir, $p = 0,0085$), mientras que no se detectaron diferencias en los estratos más altos de CD4 (50 - 100, 101-200 y > 200 células T CD4 + / μ L). Aunque el estudio A5202 (9) encontró una actividad antiviral similar para dos regímenes de primera línea que contienen atazanavir o efavirenz, no se realizaron comparaciones directas entre estas dos pautas en los estratos más bajos de linfocitos T CD4+. En el estudio CASTLE (8) atazanavir y lopinavir, ambos potenciados con ritonavir, se compararon en diferentes estratos de CD4. Atazanavir funcionó mejor que lopinavir en el estrato más bajo de CD4 (78% de supresión virológica al año en el grupo de atazanavir frente al 63% para lopinavir en paciente con menos de 50 células / μ L, $p = 0,0085$), mientras que no se detectaron

VI. Discusión

diferencias en los estratos más altos de CD4 (50 - 100, 101-200 y > 200 células T CD4 + / μ L). Aunque el ensayo A5202 [204] encontró una actividad antiviral similar para los dos regímenes de una vez al día de primera línea que contienen atazanavir o efavirenz, no se realizaron comparaciones directas entre estos dos regímenes para pacientes con menos de 100 CD4.

En el estudio Advanz-1, en el análisis por intención de tratar la proporción de pacientes suprimidos fue similar para efavirenz e indinavir potenciado a las 48 semanas, siendo la proporción de pacientes suprimidos superior para efavirenz a los 2 (62% vs 35%, $p=0.048$) y a los 3 años (59% vs 23%, $p=0.005$); estas diferencias no se vieron en el análisis por protocolo. Esto se debe a la menor tolerabilidad de indinavir [259] y la alta tasa de cambios de tratamientos en esta rama. De hecho, en los países occidentales ya no se utiliza este inhibidor de la proteasa. En el estudio Advanz- 3 no vimos diferencias significativas en términos de supresión virológica entre las ramas de efavirenz, atazanavir y lopinavir. Esto puede ser debido en parte a que el estudio no tiene poder estadístico para detectar diferencias en esta variable, ya que el diseño tenía un endpoint primario inmunológico; por otro lado, a diferencia del estudio de Sierra Madero, se utilizó la formulación meltrex de lopinavir/lopinavir, que presenta un menor número de comprimidos y una mejor tolerabilidad respecto a la formulación de cápsulas blandas utilizada en otros estudios [260, 261]. Por este motivo es posible que en número estudio la tolerabilidad de lopinavir sea mejor respecto a los estudio Castle y el de Sierra-Madero, donde un porcentaje considerable de pacientes cambió tratamiento debido a efectos gastrointestinales.

3.4 Seguridad de los antirretrovirales en pacientes muy inmunodeprimidos

Por lo que concierne los análogos de nucleósidos, en el estudio Advanz-1 un 25% de los pacientes cambió la pauta de zidovudina/lamivudina debido a mielotoxicidad (anemia y/o leucopenia). En el estudio mejicano alrededor del 10% de los pacientes desarrolló anemia severa que justificó el cambio de zidovudina. Las guías actuales desaconsejan utilizar la zidovudina en las pautas de inicio y sólo se tendría que utilizar en los pacientes que no toleran tenofovir o abacavir [3]. Si fuera posible habría que evitar el uso de zidovudina en pacientes avanzados por el mayor riesgo de anemia multifactorial.

VI. Discusión

Por lo que concierne la seguridad del tercer fármaco, en el estudio Advanz-1 efavirenz fue tolerado de forma significativamente mejor que indinavir/ritonavir (proporción de eventos adversos 12% para efavirenz vs 45% para indinavir/r). Indinavir ya no se utiliza en los países occidentales por su alta incidencia de efectos adversos, sobre todo a nivel renal [259]. En el estudio Advanz-3, el efavirenz se toleró de manera similar a atazanavir y lopinavir. A diferencia que en el ensayo Castle [200] y el estudio de la Sierra-Madero[227], en nuestro estudio se utilizó la nueva formulación Meltrex de lopinavir / ritonavir, lo que reduce la carga de pastillas, en comparación con la formulación anterior y, probablemente, una mejor tolerabilidad. La razón principal para cambiar de brazo para lopinavir era para evitar interacciones farmacológicas más que los efectos secundarios. La incidencia de eventos de grado fue similar en los tres grupos de tratamiento. Al igual que en estudios anteriores, atazanavir demostró un mejor perfil de lípidos en comparación con lopinavir y efavirenz.

3.5 Progresión a SIDA/muerte e incidencia del SIRI

En los dos estudios, se observó una evolución similar a SIDA entre las ramas de efavirenz y las de los IPs potenciados. En el estudio Advanz-1, 5 pacientes fallecieron (4 en la rama de efavirenz y 1 en la rama de indinavir). En el estudio Advanz-3 ningún paciente falleció, aunque hay que tener en cuenta posible sesgo de selección, ya que los clínicos probablemente tienden a excluir a los pacientes con condiciones clínicas más graves en este tipo de ensayos. Los estudios observacionales reportados en esta tesis doctoral detectaron una proporción de muertes tasa de mortalidad del 11-16% en los pacientes avanzados al año, con un peor pronóstico de los pacientes diagnosticados de un linfoma en el momento basal, los pacientes mayores de 35 años, los con mayores cargas virales y bajos niveles de linfocitos T CD4+.

En el estudio Advanz-3 se reportó también la proporción de diagnósticos de SIRI. Grant y coll.[100] reportaron una proporción de SIRI del 7.6% en pacientes sin tuberculosis. Para tuberculosis las proporciones de SIRI en las ramas de tratamiento precoz (como es el caso del estudio Advanz-3) variaron del 11 al 20% en los estudios STRIDE [110] y Sapit [109]. En el estudio Advanz-3 el TARGA fue empezado de forma precoz en todos los

VI. Discusión

casos y la proporción global de SIRS fue del 12%, similar globalmente a otros ensayos clínicos.

3.6 Inflamación, coagulación y translocación bacteriana

La intercorrelación entre la activación inmune, la inflamación, la translocación bacteriana y la progresión de la enfermedad y la muerte inmune en pacientes con infección por el VIH se ha vuelto más y más evidente en los últimos años [58, 76]. En particular, como arriba mencionado, la activación inmune, y de una manera especial el nivel de células T CD8⁺ CD38⁺, se asocia de forma significativa a la progresión de la enfermedad y la muerte. Boulware y coll. [262] demostraron en un estudio de casos y controles una correlación estricta entre niveles de pre-TARGA de marcadores de inflamación (IL-6, PCR) y coagulación (D-dímero) y el riesgo de progresión de la enfermedad, de SIRS y de muerte. Muchos estudios han encontrado también una relación entre los marcadores de translocación bacteriana (y especialmente sCD14) y el riesgo de progresión de la enfermedad y la muerte. En el estudio SMART, los niveles plasmáticos de sCD14 fueron estrictamente relacionados con la mortalidad por cualquier causa, independientemente del nivel de células T CD4⁺, del nivel plasmático basal de ARN del VIH y de los niveles de citocinas proinflamatorias [64]. Casi todos los datos disponibles en la actualidad sobre marcadores de inflamación, coagulación y de translocación bacteriana en pacientes muy avanzados están disponibles en el contexto de estudios observacionales [59, 94, 263] y muy pocos estudios han explorado los efectos de diferentes regímenes antirretrovirales en los niveles de estos marcadores [264]. Los datos del estudio Advanz-3 llenan, al menos en parte, la falta de información en este ámbito, añadiendo nuevos datos con los conocimientos actuales. En nuestra población, el nivel medio de los marcadores de inflamación (sobre todo IL-6 y TNF-alfa), y de translocación bacteriana, pero no del dímero-D, fueron significativamente más altos que los niveles normales al inicio y, globalmente, disminuyeron significativamente después de un año de la TARGA eficaz. Globalmente, se observó una reducción significativa en los niveles de sCD14; en el análisis por rama de tratamiento la bajada fue significativa sólo para los pacientes que recibieron atazanavir (-34%, $p=0.04$). Por lo contrario, en un estudio de Marchetti y coll [94] en pacientes avanzados ($CD4 < 200$ células/ μ L) tratados durante un año con una pauta basada en lopinavir la reducción de los niveles de

VI. Discusión

marcadores de translocación bacteriana (LPS y sCD14) no fue significativa. La importancia clínica de estos hallazgos debería ser objeto de mayor análisis.

Limitaciones

Los estudios Advanz están limitados por su diseño abierto y el poder estadístico insuficiente para detectar diferencias significativas en los *endpoints* secundarios entre los grupos, aunque sí tienen el poder suficiente para detectar la no inferioridad para el objetivo principal que es inmunológico. Por lo tanto, el análisis de los datos virológicos, clínicos, y los estudios cualitativos sobre reconstitución inmune, inflamación, coagulación y translocación bacteriana debería ser considerado como exploratorio.

En conclusión, nuestros estudios confirman que una pauta basada en efavirenz es equivalente en términos de reconstitución inmune y supresión virológica a pautas basadas en un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir. Efavirenz se puede por lo tanto utilizar en pacientes infectados por con recuentos de células CD4 muy bajos y altos niveles de ARN del VIH-1 en plasma, por lo menos en los que se espera que tengan un alto nivel de adherencia y no presentan mutaciones transmitidas.

VII. Conclusiones

VII. Conclusiones

1. Objetivo Primero

Conocer las características clínico-epidemiológicas de los pacientes que se diagnostican de la infección por VIH al mismo tiempo que una infección oportunista o neoplasia definitorias de SIDA, su presentación clínica y pronóstico.

1.1 Una proporción considerable de pacientes infectados por el VIH aún debuta con una enfermedad definitoria de SIDA en Catalunya y Baleares (19% en la cohorte PISCIS).

1.2 La mayoría de estos pacientes avanzados presenta como vía de transmisión la sexual con un predominio de varones heterosexuales, hecho que podría que cambiar las actuales estrategias de cribaje de la infección.

1.3 La epidemiología actual de las enfermedades oportunistas diagnósticas de SIDA en Catalunya y Baleares ha cambiado respecto a los primeros años de la epidemia, siendo en la actualidad la NPC la IO más frecuentemente diagnosticada, por encima de la tuberculosis.

1.4 A pesar de la eficacia del TARGA, los pacientes avanzados mayores de 35 años, los que tienen un recuento de CD4 inferior a 50 células /mmc, con niveles elevados de carga viral (>10k) o los que son diagnosticados de un linfoma, tienen un riesgo muy elevado de progresión a SIDA y/o muerte durante el primer año de tratamiento.

2. Objetivo segundo

Estimar el mejor momento para empezar el TARGA e los pacientes naïve a los antirretrovirales cuando esté presente una infección oportunista en el momento del diagnóstico de la infección por VIH.

2.1 Los estudios de las cohortes euro-canadiense y PISCIS corroboran que un comienzo precoz del TARGA es beneficioso en pacientes que se diagnostican de una enfermedad definitoria de SIDA.

VII. Conclusiones

2.2 Los pacientes con NPC presentaron un mejor pronóstico al empezar el TARGA de forma precoz.

2.3 Los pacientes con tuberculosis pulmonar presentaron un mejor pronóstico al empezar el TAR de forma precoz. Este beneficio no se comprobó en aquellos que tenían una TB extrapulmonar, por lo que deben efectuarse más estudios para este subgrupo de pacientes y aquellos con TB meníngea.

2.4 El TAR precoz también fue beneficioso para el resto de infecciones oportunistas cuando se analizaron de forma global. Hacen falta más estudios si se quiere analizar el efecto del TAR de forma individual sobre una determinada IO distinta de la TB y la NPC.

2.5 Para las neoplasias definitorias de SIDA (SK y LNH), este estudio no permite dar ninguna indicación específica respecto al momento óptimo para empezar el TAR.

3. Objetivo Tercero

Establecer la mejor combinación de fármacos antiretrovirales en pacientes muy inmunodeprimidos ($CD4 < 100$ céls/ μ L) comparando una pauta basada en un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa y una basada en un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

3.1 Una pauta basada en dos ITIAN asociados a efavirenz produce una reconstitución inmune y supresión virológica similares a una pauta basada en dos ITIAN y un inhibidor de la proteasa (indinavir/lopinavir/atazanavir) potenciado con ritonavir.

3.2 Los ensayos clínicos Advanz y Advanz-3 demostraron que, tras un año de TAR eficaz, la proporción de pacientes que tenían una cifra de linfocitos T CD4+ superior a 200 céls/mm³ fue del 50% y 70%, respectivamente, sin diferencias significativas entre una pauta basada en efavirenz y una basada en un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir. Por encima de esta cifra de linfocitos T CD4+ es seguro retirar la profilaxis primaria y secundaria de la mayoría de las infecciones oportunistas.

3.3 La calidad de la reconstitución inmune en pacientes muy inmunodeprimidos no difirió de forma significativa para pautas basadas en dos ITIAN asociados a efavirenz o

VII. Conclusiones

basadas en dos ITIAN asociados a inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir. Sin embargo, cuando se inicia el TAR en un estadio de inmunosupresión grave la capacidad de la respuesta inmune se recupera sólo parcialmente, siendo algunos daños provocados por el virus probablemente irreversibles.

3.4 La incidencia de SRI, la progresión a SIDA y la muerte no difirieron de forma significativa en pacientes que recibieron una pauta basada en efavirenz respecto a una pauta basada en un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

3.5 La incidencia de eventos adversos clínicos y de laboratorio fue significativamente menor utilizando una pauta basada en efavirenz comparado con una pauta basada en indinavir potenciado con ritonavir, pero fue similar para pacientes que recibieron lopinavir o atazanavir potenciados con ritonavir.

3.6 El TAR redujo de forma significativa los marcadores de inflamación (IL-6 y TNF-alfa en especial), translocación bacteriana (sCD14) pero no los marcadores de coagulación (dímero D) tras un año de tratamiento efectivo en pacientes muy inmunodeprimidos, no existiendo diferencias significativas entre una pauta basada en efavirenz y una basada en inhibidores de la proteasa (lopinavir y atazanavir) potenciados con ritonavir, por lo cual la peor farmacodinamia intestinal de los IPs no se demostró alterar estos marcadores.

3.7 Las conclusiones de esta tesis doctoral permiten recomendar la utilización de una pauta de TAR basada en dos ITIAN asociados a efavirenz en los pacientes con infección avanzada por el VIH que no presenten mutaciones de resistencia basales y que tengan una buena adherencia, lo que reducirá el número de comprimidos diarios y asegurará un menor potencial de interacciones farmacológicas.

VIII. Bibliografía

VIII.Bibliografía

1. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998,**338**:853-860.
2. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren JD, *et al.* Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *Aids* 2012,**26**:335-343.
3. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA* 2012,**308**:387-402.
4. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992,**41**:1-19.
5. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008,**57**:1-12.
6. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, *et al.* Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Medicine* 2011,**12**:61-64.
7. Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, Noguer I, Guerra L, Parras F. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. *Aids* 2002,**16**:1945-1951.
8. Hocking JS, Rodger AJ, Rhodes DG, Crofts N. Late presentation of HIV infection associated with prolonged survival following AIDS diagnosis--characteristics of individuals. *Int J STD AIDS* 2000,**11**:503-508.
9. Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/microL) with HIV infection. *HIV Med* 2004,**5**:93-98.
10. Manavi K, McMillan A, Ogilvie M, Scott G. Heterosexual men and women with HIV test positive at a later stage of infection than homo- or bisexual men. *Int J STD AIDS* 2004,**15**:811-814.
11. Pulido F, Arribas JR, Miro JM, Costa MA, Gonzalez J, Rubio R, *et al.* Clinical, virologic, and immunologic response to efavirenz-or protease inhibitor-based

VIII.Bibliografía

- highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients with advanced HIV infection (EfaVIP 2 study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004,**35**:343-350.
12. Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, Murphy G, Lampe FC, Phillips AN, *et al.* Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy. *Aids* 2004,**18**:2145-2151.
 13. Gay CL, Napravnik S, Eron JJ, Jr. Advanced immunosuppression at entry to HIV care in the southeastern United States and associated risk factors. *Aids* 2006,**20**:775-778.
 14. Girardi E, Aloisi MS, Arici C, Pezzotti P, Serraino D, Balzano R, *et al.* Delayed presentation and late testing for HIV: demographic and behavioral risk factors in a multicenter study in Italy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004,**36**:951-959.
 15. Nelson M, Lipman M. Management of advanced HIV disease in patients with tuberculosis or hepatitis co-infection. *Int J Clin Pract* 2006,**60**:976-983.
 16. Antinori A, Johnson M, Moreno S, Yazdanpanah Y, Rockstroh JK. Report of a European Working Group on late presentation with HIV infection: recommendations and regional variation. *Antivir Ther* 2010,**15 Suppl 1**:31-35.
 17. Johnson M, Sabin C, Girardi E. Definition and epidemiology of late presentation in Europe. *Antivir Ther* 2010,**15 Suppl 1**:3-8.
 18. Adler A, Mounier-Jack S, Coker RJ. Late diagnosis of HIV in Europe: definitional and public health challenges. *AIDS Care* 2009,**21**:284-293.
 19. Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, Neaton JD, *et al.* Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 2008,**197**:1145-1155.
 20. Sullivan AK, Curtis H, Sabin CA, Johnson MA. Newly diagnosed HIV infections: review in UK and Ireland. *BMJ* 2005,**330**:1301-1302.
 21. Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, Rickenbach M, Cavassini M, Weber R, *et al.* Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine* 2008,**9**:397-405.
 22. Sabin CA, Schwenk A, Johnson MA, Gazzard B, Fisher M, Walsh J, *et al.* Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. *Aids* 2010,**24**:723-727.

VIII.Bibliografía

23. Mugavero MJ, Pence BW, Whetten K, Leserman J, Swartz M, Stangl D, *et al.* Predictors of AIDS-related morbidity and mortality in a southern U.S. Cohort. *AIDS Patient Care STDS* 2007,**21**:681-690.
24. Kivela PS, Krol A, Salminen MO, Ristola MA. Determinants of late HIV diagnosis among different transmission groups in Finland from 1985 to 2005. *HIV Med* 2010,**11**:360-367.
25. de Olalla PG, Manzardo C, Sambeat MA, Ocana I, Knobel H, Humet V, *et al.* Epidemiological characteristics and predictors of late presentation of HIV infection in Barcelona (Spain) during the period 2001-2009. *AIDS Res Ther* 2011,**8**:1742-6405.
26. Althoff KN, Gange SJ, Klein MB, Brooks JT, Hogg RS, Bosch RJ, *et al.* Late presentation for human immunodeficiency virus care in the United States and Canada. *Clin Infect Dis* 2010,**50**:1512-1520.
27. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Girardi E, Castagna A, Mussini C, Di Giambenedetto S, *et al.* Late presenters in new HIV diagnoses from an Italian cohort of HIV-infected patients: prevalence and clinical outcome. *Antivir Ther* 2011,**16**:1103-1112.
28. Sobrino-Vegas P, Rodriguez-Urrego J, Berenguer J, Caro-Murillo AM, Blanco JR, Viciano P, *et al.* Educational gradient in HIV diagnosis delay, mortality, antiretroviral treatment initiation and response in a country with universal health care. *Antivir Ther* 2012,**17**:1-8.
29. Schwarcz L, Chen M-J, Vittinghoff E, Hsu L, Schwarcz S. Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses. *Aids* 2013,**27**:597-605.
30. Bayer R, Oppenheimer GM. Routine HIV testing, public health, and the USPSTF--an end to the debate. *N Engl J Med* 2013,**368**:881-884.
31. Gazzard B, Clumeck N, d'Arminio Monforte A, Lundgren JD. Indicator disease-guided testing for HIV--the next step for Europe? *HIV Med* 2008,**9 Suppl 2**:34-40.
32. Girardi E, Sabin CA, Monforte AD. Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,**46**:S3-8.
33. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, *et al.* Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death

VIII.Bibliografía

- and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,**43**:27-34.
34. Clumeck N, De Wit S. Prevention of Opportunistic Infections. In: *Infectious Disease, Third Edition*. Edited by Jonathan Cohen, William G. Powderly, Opal SM: Mosby Elsevier; 2010.
 35. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, *et al.* Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981,**305**:1425-1431.
 36. Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of Pneumocystis carinii pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1990,**322**:161-165.
 37. Gallant JE, Moore RD, Chaisson RE. Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1994,**120**:932-944.
 38. Bowen EF, Sabin CA, Wilson P, Griffiths PD, Davey CC, Johnson MA, *et al.* Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifies a group of HIV-positive patients at high risk of CMV disease. *Aids* 1997,**11**:889-893.
 39. Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB, Powderly WG, Fichtenbaum CJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999,**28**:1152-1154.
 40. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999,**340**:367-373.
 41. Post FA, Wood R, Pillay GP. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tuber Lung Dis* 1995,**76**:518-521.
 42. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N'Gbichi JM, *et al.* The mortality and pathology of HIV infection in a west African city. *Aids* 1993,**7**:1569-1579.
 43. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, *et al.* Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000,**30**:710-718.
 44. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, *et al.* Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS

VIII. Bibliografía

- and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000,**30**:47-54.
45. Miro J, Murray H, Katlama C. Toxoplasmosis. In: *AIDS Therapy 3rd Edition*. Edited by Dolin R, Masur H, Saag MS: Churchill Livingstone; 2008. pp. 659-681.
 46. Anonymous. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA* 1993,**269**:729-730.
 47. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *Aids* 2006,**20**:2337-2344.
 48. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992,**41**:1-19.
 49. Veazey RS, Mansfield KG, Tham IC, Carville AC, Shvetz DE, Forand AE, *et al.* Dynamics of CCR5 expression by CD4(+) T cells in lymphoid tissues during simian immunodeficiency virus infection. *J Virol* 2000,**74**:11001-11007.
 50. Epple HJ, Zeitz M. HIV infection and the intestinal mucosal barrier. *Ann N Y Acad Sci* 2012,**1258**:19-24.
 51. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, *et al.* CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004,**200**:749-759.
 52. Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvetz DE, Pauley DR, Knight HL, *et al.* Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 1998,**280**:427-431.
 53. Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983,**309**:453-458.
 54. Decrion AZ, Dichamp I, Varin A, Herbein G. HIV and inflammation. *Curr HIV Res* 2005,**3**:243-259.
 55. Fiala M, Rhodes RH, Shapshak P, Nagano I, Martinez-Maza O, Diagne A, *et al.* Regulation of HIV-1 infection in astrocytes: expression of Nef, TNF-alpha and IL-6 is enhanced in coculture of astrocytes with macrophages. *J Neurovirol* 1996,**2**:158-166.

VIII.Bibliografía

56. Robinson D, Elliott JF, Chang LJ. Retroviral vector with a CMV-IE/HIV-TAR hybrid LTR gives high basal expression levels and is up-regulated by HIV-1 Tat. *Gene Ther* 1995,**2**:269-278.
57. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Epling L, Teague J, Jacobson MA, *et al.* Valganciclovir Reduces T Cell Activation in HIV-Infected Individuals With Incomplete CD4+ T Cell Recovery on Antiretroviral Therapy. *Journal of Infectious Diseases* 2011,**203**:1474-1483.
58. Marchetti G, Tincati C, Silvestri G. Microbial Translocation in the Pathogenesis of HIV Infection and AIDS. *Clinical Microbiology Reviews* 2013,**26**:2-18.
59. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, *et al.* Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Medicine* 2006,**12**:1365-1371.
60. Lederman MM, Calabrese L, Funderburg NT, Clagett B, Medvik K, Bonilla H, *et al.* Immunologic failure despite suppressive antiretroviral therapy is related to activation and turnover of memory CD4 cells. *J Infect Dis* 2011,**204**:1217-1226.
61. Ciccone EJ, Read SW, Mannon PJ, Yao MD, Hodge JN, Dewar R, *et al.* Cycling of gut mucosal CD4+ T cells decreases after prolonged anti-retroviral therapy and is associated with plasma LPS levels. *Mucosal Immunol* 2010,**3**:172-181.
62. Redd AD, Dabito D, Bream JH, Charvat B, Laeyendecker O, Kiwanuka N, *et al.* Microbial translocation, the innate cytokine response, and HIV-1 disease progression in Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009,**106**:6718-6723.
63. Bukh AR, Melchjorsen J, Offersen R, Jensen JM, Toft L, Stovring H, *et al.* Endotoxemia is associated with altered innate and adaptive immune responses in untreated HIV-1 infected individuals. *PLoS ONE* 2011,**6**:e21275.
64. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, *et al.* Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *Journal of Infectious Diseases* 2011,**203**:780-790.
65. Wallet MA, Rodriguez CA, Yin L, Saporta S, Chinratanapisit S, Hou W, *et al.* Microbial translocation induces persistent macrophage activation unrelated to HIV-1 levels or T-cell activation following therapy. *Aids* 2010,**24**:1281-1290.
66. Cassol E, Malfeld S, Mahasha P, van der Merwe S, Cassol S, Seebregts C, *et al.* Persistent microbial translocation and immune activation in HIV-1-infected South

VIII. Bibliografía

- Africans receiving combination antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010,**202**:723-733.
67. Gazzola L, Bellistri GM, Tincati C, Ierardi V, Savoldi A, del Dole A, *et al.* Association between peripheral T-Lymphocyte activation and impaired bone mineral density in HIV-infected patients. *J Transl Med* 2013,**11**:51.
68. Longenecker C, Funderburg N, Jiang Y, Debanne S, Storer N, Labbato D, *et al.* Markers of inflammation and CD8 T-cell activation, but not monocyte activation, are associated with subclinical carotid artery disease in HIV-infected individuals. *HIV Med* 2013.
69. Pereyra F, Lo J, Triant VA, Wei J, Buzon MJ, Fitch KV, *et al.* Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *Aids* 2012,**26**:2409-2412.
70. Zanni MV, Grinspoon SK. HIV-specific immune dysregulation and atherosclerosis. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012,**9**:200-205.
71. Airoldi M, Bandera A, Trabattoni D, Tagliabue B, Arosio B, Soria A, *et al.* Neurocognitive impairment in HIV-infected naive patients with advanced disease: the role of virus and intrathecal immune activation. *Clin Dev Immunol* 2012,**2012**:467154.
72. Burdo TH, Weiffenbach A, Woods SP, Letendre S, Ellis RJ, Williams KC. Elevated sCD163 is a marker of neurocognitive impairment in HIV infection. *Aids* 2013.
73. Pedersen KK, Pedersen M, Gaardbo JC, Ronit A, Hartling HJ, Bruunsgaard H, *et al.* Persisting Inflammation and Chronic Immune Activation but Intact Cognitive Function in HIV-infected patients After Long Term Treatment with Combination Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013.
74. Hunt PW. HIV and inflammation: mechanisms and consequences. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012,**9**:139-147.
75. Carbone A, Spina M, Gloghini A, Tirelli U. Classical Hodgkin's lymphoma arising in different host's conditions: pathobiology parameters, therapeutic options, and outcome. *Am J Hematol* 2011,**86**:170-179.
76. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *The Journal of Pathology* 2008,**214**:231-241.
77. Coppo P, Buffet M, Feger F, Lassoued K. [Polyclonal CD8+/CD57+ T cell expansions: clinical significance]. *Presse Med* 2013,**42**:327-337.

VIII.Bibliografia

78. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, *et al.* Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999,**179**:859-870.
79. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, Roos MT, Coutinho RA, Lange JM, *et al.* Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *Aids* 2003,**17**:1881-1888.
80. Deeks SG, Kitchen CM, Liu L, Guo H, Gascon R, Narvaez AB, *et al.* Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood* 2004,**104**:942-947.
81. Plana M, Garcia 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**:1921-1933.
82. Plana M, Martinez C, Garcia F, Maleno MJ, Barcelo JJ, Garcia A, *et al.* Immunologic reconstitution after 1 year of highly active antiretroviral therapy, with or without protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,**29**:429-434.
83. Plana M, Ferrer E, Martinez C, Podzamczar D, Garcia F, Maleno MJ, *et al.* Immune restoration in HIV-positive, antiretroviral-naïve patients after 1 year of zidovudine/lamivudine plus nelfinavir or nevirapine. *Antivir Ther* 2004,**9**:197-204.
84. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998,**351**:256-261.
85. Miralles P, Berenguer J, Garcia de Viedma D, Padilla B, Cosin J, Lopez-Bernaldo de Quiros JC, *et al.* Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy. *Aids* 1998,**12**:2467-2472.
86. Hadad DJ, Lewi DS, Pignatari AC, Martins MC, Vitti Junior W, Arbeit RD. Resolution of Mycobacterium avium complex bacteremia following highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1998,**26**:758-759.
87. Lebbe C, Blum L, Pellet C, Blanchard G, Verola O, Morel P, *et al.* Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. *Aids* 1998,**12**:F45-49.

VIII.Bibliografía

88. Blum L, Pellet C, Agbalika F, Blanchard G, Morel P, Calvo F, *et al.* Complete remission of AIDS-related Kaposi's sarcoma associated with undetectable human herpesvirus-8 sequences during anti-HIV protease therapy. *Aids* 1997,**11**:1653-1655.
89. Li TS, Tubiana R, Katlama C, Calvez V, Ait Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998,**351**:1682-1686.
90. Lederman MM, Connick E, Landay A, Kuritzkes DR, Spritzler J, St Clair M, *et al.* Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and ritonavir: results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. *J Infect Dis* 1998,**178**:70-79.
91. Regidor DL, Detels R, Breen EC, Widney DP, Jacobson LP, Palella F, *et al.* Effect of highly active antiretroviral therapy on biomarkers of B-lymphocyte activation and inflammation. *Aids* 2011,**25**:303-314.
92. Arildsen H, Sorensen KE, Ingerslev JM, Ostergaard LJ, Laursen AL. Endothelial dysfunction, increased inflammation, and activated coagulation in HIV-infected patients improve after initiation of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2013,**14**:1-9.
93. Keating SM, Golub ET, Nowicki M, Young M, Anastos K, Crystal H, *et al.* The effect of HIV infection and HAART on inflammatory biomarkers in a population-based cohort of women. *Aids* 2011,**25**:1823-1832.
94. Marchetti G, Merlini E, Sinigaglia E, Iannotti N, Bai F, Savoldi A, *et al.* Immune reconstitution in HIV+ subjects on lopinavir/ritonavir-based HAART according to the severity of pre-therapy CD4+. *Curr HIV Res* 2012,**10**:597-605.
95. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *Aids* 2004,**18**:1615-1627.
96. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, *et al.* Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008,**8**:516-523.
97. French MA. Antiretroviral therapy. Immune restoration disease in HIV-infected patients on HAART. *AIDS Read* 1999,**9**:548-549, 554-545, 559-562.

VIII.Bibliografía

98. Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Durham MD, Palella FJ, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. *Aids* 2012,**26**:721-730.
99. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *Aids* 2007,**21**:335-341.
100. Grant PM, Komarow L, Andersen J, Sereti I, Pahwa S, Lederman MM, *et al.* Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS ONE* 2010,**5**:e11416.
101. Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,**46**:456-462.
102. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis* 2012,**54**:424-433.
103. Hoyo-Ulloa I, Belaunzaran-Zamudio PF, Crabtree-Ramirez B, Galindo-Fraga A, Perez-Aguinaga ME, Sierra-Madero JG. Impact of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) on mortality and morbidity in HIV-infected patients in Mexico. *Int J Infect Dis* 2011,**15**:e408-414.
104. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, Williams A, Loyse A, Wood R, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009,**51**:130-134.
105. Sungkanuparph S, Filler SG, Chetchotisakd P, Pappas PG, Nolen TL, Manosuthi W, *et al.* Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2009,**49**:931-934.
106. Letang E, Almeida JM, Miro JM, Ayala E, White IE, Carrilho C, *et al.* Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome-associated with kaposi sarcoma in mozambique: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010,**53**:589-597.

VIII.Bibliografía

107. Letang E, Miro JM, Nhampossa T, Ayala E, Gascon J, Menendez C, *et al.* Incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome in a rural area of Mozambique. *PLoS ONE* 2011,**6**:e16946.
108. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, *et al.* Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE* 2009,**4**:e5575.
109. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Jithoo N, Nair G, Bamber S, *et al.* The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPIt trial. *Ann Intern Med* 2012,**157**:313-324.
110. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, *et al.* Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011,**365**:1482-1491.
111. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, *et al.* Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011,**365**:1471-1481.
112. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, Roos MT, de Wolf F, Hill A, *et al.* Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998,**4**:208-214.
113. Ramirez-Amador V, Nittayananta W, Magalhaes M, Flint SR, Peters BS, Tappuni AR. Clinical markers of immunodeficiency and mechanism of immune reconstitution inflammatory syndrome and highly active antiretroviral therapy on HIV: workshop 3A. *Adv Dent Res* 2011,**23**:165-171.
114. Bucy RP, Hockett RD, Derdeyn CA, Saag MS, Squires K, Sillers M, *et al.* Initial increase in blood CD4(+) lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues. *J Clin Invest* 1999,**103**:1391-1398.
115. Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, Wilkinson RJ, Meintjes G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy : pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs* 2008,**68**:191-208.

VIII.Bibliografía

116. Carcelain G, Debre P, Autran B. Reconstitution of CD4+ T lymphocytes in HIV-infected individuals following antiretroviral therapy. *Curr Opin Immunol* 2001,**13**:483-488.
117. Barber DL, Andrade BB, Sereti I, Sher A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none. *Nature Reviews Microbiology* 2012.
118. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, *et al.* Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997,**277**:112-116.
119. Kestens L, Seddiki N, Bohjanen PR. Immunopathogenesis of immune reconstitution disease in HIV patients responding to antiretroviral therapy. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2008,**3**:419-424.
120. Bonham S, Mehta DB, Bohjanen PR, Boulware DR. Biomarkers of HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. *Biomarkers in Medicine* 2008,**2**:349-361.
121. Chen Z, O'Shea JJ. Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. *Immunol Res* 2008,**41**:87-102.
122. Murdoch DM, Venter WDF, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Research and Therapy* 2007,**4**:9.
123. Tan DB, Yong YK, Tan HY, Kamarulzaman A, Tan LH, Lim A, *et al.* Immunological profiles of immune restoration disease presenting as mycobacterial lymphadenitis and cryptococcal meningitis. *HIV Med* 2008,**9**:307-316.
124. Cinque P, Bossolasco S, Brambilla AM, Boschini A, Mussini C, Pierotti C, *et al.* The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy: study of 43 cases with review of the literature. *J Neurovirol* 2003,**9 Suppl 1**:73-80.
125. Kestens L, Seddiki N, Bohjanen PR. Immunopathogenesis of immune reconstitution disease in HIV patients responding to antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS* 2008,**3**:419-424.
126. Bonham S, Mehta DB, Bohjanen PR, Boulware DR. Biomarkers of HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Biomark Med* 2008,**2**:349-361.

VIII.Bibliografía

127. Price P, Keane NM, Stone SF, Cheong KY, French MA. MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infections in HIV patients. *Hum Immunol* 2001,**62**:157-164.
128. Sereti I, Rodger AJ, French MA. Biomarkers in immune reconstitution inflammatory syndrome: signals from pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS* 2010,**5**:504-510.
129. Worsley CM, Suchard MS, Stevens WS, Van Rie A, Murdoch DM. Multi-analyte profiling of ten cytokines in South African HIV-infected patients with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). *AIDS Res Ther* 2010,**7**:36.
130. Tadokera R, Meintjes G, Skolimowska KH, Wilkinson KA, Matthews K, Seldon R, *et al.* Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur Respir J* 2011,**37**:1248-1259.
131. Conradie F, Foulkes AS, Ive P, Yin X, Roussos K, Glencross DK, *et al.* Natural killer cell activation distinguishes Mycobacterium tuberculosis-mediated immune reconstitution syndrome from chronic HIV and HIV/MTB coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011,**58**:309-318.
132. French MA, Meintjes G. In: *Infectious Disease, Third Edition*. Edited by Jonathan Cohen, William G. Powderly, Opal SM; 2010. pp. 975-988.
133. Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, Uro-Coste E, Cuzin L, Cuvinciuc V, *et al.* Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: a case series and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011,**82**:691-693.
134. Collazos J, Ojanguren J, Mayo J, Martinez E, Ibarra S. Lymphoma developing shortly after the onset of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Aids* 2002,**16**:1304-1306.
135. Nolan RC, Chidlow G, French MA. Parvovirus B19 encephalitis presenting as immune restoration disease after highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2003,**36**:1191-1194.
136. Jongwutiwes U, Malathum K, Sungkanuparph S. Cryptococcal meningoradiculitis: an atypical presentation after initiation of antiretroviral therapy. *J Med Assoc Thai* 2007,**90 Suppl 2**:85-88.
137. 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.

VIII.Bibliografía

138. Wright ME, Suzman DL, Csaky KG, Masur H, Polis MA, Robinson MR. Extensive retinal neovascularization as a late finding in human immunodeficiency virus-infected patients with immune recovery uveitis. *Clin Infect Dis* 2003,**36**:1063-1066.
139. Schrier RD, Song MK, Smith IL, Karavellas MP, Bartsch DU, Torriani FJ, *et al.* Intraocular viral and immune pathogenesis of immune recovery uveitis in patients with healed cytomegalovirus retinitis. *Retina* 2006,**26**:165-169.
140. Ortega-Larrocea G, Espinosa E, Reyes-Teran G. Lower incidence and severity of cytomegalovirus-associated immune recovery uveitis in HIV-infected patients with delayed highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2005,**19**:735-738.
141. Gajdatsy AD, Tay-Kearney ML. Microsporidial keratoconjunctivitis after HAART. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001,**29**:327-329.
142. Puthanakit T, Oberdorfer P, Punjaisee S, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution syndrome due to bacillus Calmette-Guerin after initiation of antiretroviral therapy in children with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2005,**41**:1049-1052.
143. Meys R, Gotch FM, Bunker CB. Human papillomavirus in the era of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus: an immune reconstitution-associated disease? *Br J Dermatol* 2010,**162**:6-11.
144. Batista MD, Porro AM, Maeda SM, Gomes EE, Yoshioka MC, Enokihara MM, *et al.* Leprosy reversal reaction as immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 2008,**46**:e56-60.
145. Ridolfo AL, Gervasoni C, Antinori S, Pizzuto M, Santambrogio S, Trabattoni D, *et al.* Post-kala-azar dermal leishmaniasis during highly active antiretroviral therapy in an AIDS patient infected with *Leishmania infantum*. *J Infect* 2000,**40**:199-202.
146. Bouscarat F, Maubec E, Matheron S, Descamps V. Immune recovery inflammatory folliculitis. *Aids* 2000,**14**:617-618.
147. Crane M, Oliver B, Matthews G, Avihingsanon A, Ubolyam S, Markovska V, *et al.* Immunopathogenesis of hepatic flare in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfected individuals after the initiation of HBV-active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2009,**199**:974-981.
148. Stone SF, Lee S, Keane NM, Price P, French MA. Association of increased hepatitis C virus (HCV)-specific IgG and soluble CD26 dipeptidyl peptidase IV enzyme activity

VIII.Bibliografía

- with hepatotoxicity after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-HCV-coinfected patients. *J Infect Dis* 2002,**186**:1498-1502.
149. Abino JF, Peraldi R, Lepidi H, Luciani M, Girard PM. Bacillary splenitis (*Bartonella henselae*) during immune restoration in an HIV-infected patient. *Aids* 2002,**16**:1429-1430.
150. Barry SM, Lipman MC, Deery AR, Johnson MA, Janossy G. Immune reconstitution pneumonitis following *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected subjects. *HIV Med* 2002,**3**:207-211.
151. Crum NF, Ganesan A, Johns ST, Wallace MR. Graves disease: an increasingly recognized immune reconstitution syndrome. *Aids* 2006,**20**:466-469.
152. French MA, Lewin SR, Dykstra C, Krueger R, Price P, Leedman PJ. Graves' disease during immune reconstitution after highly active antiretroviral therapy for HIV infection: evidence of thymic dysfunction. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004,**20**:157-162.
153. Foulon G, Wislez M, Naccache JM, Blanc FX, Rabbat A, Israel-Biet D, *et al.* Sarcoidosis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004,**38**:418-425.
154. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, D'Antuono A, Passarini B, Chiodo F. Systemic and discoid lupus erythematosus in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2003,**14**:356-359.
155. Diri E, Lipsky PE, Berggren RE. Emergence of systemic lupus erythematosus after initiation of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 2000,**27**:2711-2714.
156. Makela P, Howe L, Glover S, Ferguson I, Pinto A, Gompels M. Recurrent Guillain-Barre syndrome as a complication of immune reconstitution in HIV. *J Infect* 2002,**44**:47-49.
157. Bell C, Nelson M, Kaye S. A case of immune reconstitution rheumatoid arthritis. *Int J STD AIDS* 2002,**13**:580-581.
158. Sellier P, Monsuez JJ, Evans J, Minozzi C, Passeron J, Vittecoq D, *et al.* Human immunodeficiency virus-associated polymyositis during immune restoration with combination antiretroviral therapy. *Am J Med* 2000,**109**:510-512.

VIII.Bibliografia

159. Price P. Mycobacterial immune restoration disease: one symphony, two or many? *Aids* 2012,**26**:119-120.
160. Marais S, Pepper DJ, Schutz C, Wilkinson RJ, Meintjes G. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting. *PLoS ONE* 2011,**6**:e20077.
161. Marais S, Scholtz P, Pepper DJ, Meintjes G, Wilkinson RJ, Candy S. Neuroradiological features of the tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010,**14**:188-196.
162. Leone S, Nicastri E, Giglio S, Narciso P, Ippolito G, Acone N. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2010,**14**:e283-291.
163. Lawn SD, Török ME, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2011,**24**:34-42.
164. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, Lawn SD, Elliott JH, Manabe YC, *et al.* Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis* 2010,**10**:791-802.
165. da Cunha Colombo ER, Mora DJ, Silva-Vergara ML. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) associated with *Cryptococcus neoformans* infection in AIDS patients. *Mycoses* 2011,**54**:e178-182.
166. Jarvis JN, Wainwright H, Harrison TS, Rebe K, Meintjes G. Pulmonary cryptococcosis misdiagnosed as smear-negative pulmonary tuberculosis with fatal consequences. *Int J Infect Dis* 2010,**14 Suppl 3**:e310-312.
167. Pongsai P, Atamasirikul K, Sungkanuparph S. The role of serum cryptococcal antigen screening for the early diagnosis of cryptococcosis in HIV-infected patients with different ranges of CD4 cell counts. *J Infect* 2010,**60**:474-477.
168. Day JN, Chau TT, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, *et al.* Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2013,**368**:1291-1302.
169. Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *The Lancet Infectious Diseases* 2009,**9**:625-636.
170. Sidhu N, McCutchan JA. Unmasking of PML by HAART: unusual clinical features and the role of IRIS. *J Neuroimmunol* 2010,**219**:100-104.

VIII. Bibliografía

171. Hall CD, Dafni U, Simpson D, Clifford D, Wetherill PE, Cohen B, *et al.* Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. *N Engl J Med* 1998,**338**:1345-1351.
172. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, Cinque P, Gasnault J, Berenguer J, *et al.* Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *Aids* 2008,**22**:1759-1767.
173. Geschwind MD, Skolasky RI, Royal WS, McArthur JC. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol* 2001,**7**:353-357.
174. Kerr DA, Chang CF, Gordon J, Bjornsti MA, Khalili K. Inhibition of human neurotropic virus (JCV) DNA replication in glial cells by camptothecin. *Virology* 1993,**196**:612-618.
175. Tashiro K, Doi S, Moriwaka F, Maruo Y, Nomura M. Progressive multifocal leukoencephalopathy with magnetic resonance imaging verification and therapeutic trials with interferon. *J Neurol* 1987,**234**:427-429.
176. Focosi D, Fazzi R, Montanaro D, Emdin M, Petrini M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a haploidentical stem cell transplant recipient: a clinical, neuroradiological and virological response after treatment with risperidone. In.
177. Verma S, Cikurel K, Koralnik IJ, Morgello S, Cunningham-Rundles C, Weinstein ZR, *et al.* Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *J Infect Dis* 2007,**196**:709-711.
178. Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2009,**66**:255-258.
179. Kunschner L, Scott TF. Sustained recovery of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with IL-2. *Neurology* 2005,**65**:1510.
180. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, *et al.* Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008,**65**:65-70.

VIII.Bibliografía

181. Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K, Gazzard B, *et al.* Antiretroviral therapy CNS penetration and HIV-1-associated CNS disease. *Neurology* 2011,**76**:693-700.
182. Letang E, Lewis JJ, Bower M, Mosam A, Borok M, Campbell TB, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *Aids* 2013.
183. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Aids* 2010,**24**:2381-2390.
184. Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. *Tuber Lung Dis* 1993,**74**:6-11.
185. Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012,**9**:238-250.
186. Velasco M, Castilla V, Sanz J, Gaspar G, Condes E, Barros C, *et al.* Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009,**50**:148-152.
187. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, *et al.* Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010,**362**:697-706.
188. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, *et al.* Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011,**365**:1492-1501.
189. Torok ME, Yen NT, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Mai PP, *et al.* Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011,**52**:1374-1383.
190. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, *et al.* Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010,**50**:1532-1538.
191. NIH. HIV Treatment Study in Patients with Cryptococcal Meningitis Ends Enrollment Early. Higher Mortality Rate Found with Early Antiretroviral Therapy.

VIII.Bibliografía

<http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2012/Pages/COAT.aspx>. (Accessed 22-May-2013). In.

192. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, Thakur R, Steenhoff A, Tamuhla N, *et al.* Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2013,**56**:1165-1173.
193. [Consensus document of Gesida and Spanish Secretariat for the National Plan on AIDS (SPNS) regarding combined antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (January 2012)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012,**30**:e1-89.
194. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, *et al.* Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008,**358**:2095-2106.
195. Arribas JR, Pulido F, Miro JM, Costa MA, Gonzalez J, Rubio R, *et al.* High effectiveness of efavirenz-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with fewer than 100 CD4 cells/microl and opportunistic diseases: the EfaVIP Study (Efavirenz in Very Immunosuppressed Patients). *Aids* 2002,**16**:1554-1556.
196. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, *et al.* Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011,**204**:1191-1201.
197. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *Aids* 2009,**23**:1547-1556.
198. Vieira MC, Kumar RN, Jansen JP. Comparative effectiveness of efavirenz, protease inhibitors, and raltegravir-based regimens as first-line treatment for HIV-infected adults: a mixed treatment comparison. *HIV Clin Trials* 2011,**12**:175-189.
199. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, *et al.* Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010,**53**:323-332.

VIII. Bibliografía

200. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, *et al.* Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008,**372**:646-655.
201. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, *et al.* Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *Aids* 2008,**22**:1389-1397.
202. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, *et al.* Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009,**374**:796-806.
203. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, *et al.* Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,**46**:125-133.
204. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, *et al.* Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011,**154**:445-456.
205. Esposito A, Floridia M, d'Ettorre G, Pastori D, Fantauzzi A, Massetti P, *et al.* Rate and determinants of treatment response to different antiretroviral combination strategies in subjects presenting at HIV-1 diagnosis with advanced disease. *BMC Infectious Diseases* 2011,**11**:341.
206. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, *et al.* Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *Aids* 2009,**23**:1679-1688.
207. Chene G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, *et al.* Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003,**362**:679-686.

VIII.Bibliografía

208. Kaufmann GR, Bloch M, Finlayson R, Zaunders J, Smith D, Cooper DA. The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *Aids* 2002,**16**:359-367.
209. Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of highly active antiretroviral therapy on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. *Clin Immunol* 2002,**102**:154-161.
210. Garcia F, de Lazzari E, Plana M, Castro P, Mestre G, Nomdedeu M, *et al.* Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004,**36**:702-713.
211. Lederman HM, Williams PL, Wu JW, Evans TG, Cohn SE, McCutchan JA, *et al.* Incomplete immune reconstitution after initiation of highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with severe CD4+ cell depletion. *J Infect Dis* 2003,**188**:1794-1803.
212. Lange CG, Lederman MM, Medvik K, Asaad R, Wild M, Kalayjian R, *et al.* Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *Aids* 2003,**17**:2015-2023.
213. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, Leport C, Cailleton V, Michelet C, *et al.* Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002,**185**:471-480.
214. Bennett KK, DeGruttola VG, Marschner IC, Havlir DV, Richman DD. Baseline predictors of CD4 T-lymphocyte recovery with combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,**31**:20-26.
215. Soria A, Lazzarin A. Antiretroviral treatment strategies and immune reconstitution in treatment-naïve HIV-infected patients with advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,**46 Suppl 1**:S19-30.
216. Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, Lipman MC. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004,**190**:1670-1676.
217. Kwara A, Flanigan TP, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005,**9**:248-257.
218. CDC. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease

VIII.Bibliografía

- inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000,**49**:185-189.
219. McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* 2007,**196 Suppl 1**:S63-75.
220. Mallolas J, Sarasa M, Nomdedeu M, Soriano A, Lopez-Pua Y, Blanco JL, *et al.* Pharmacokinetic interaction between rifampicin and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Med* 2007,**8**:131-134.
221. CDC. Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002,**51**:214-215.
222. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium. *Lancet* 1999,**353**:1843-1847.
223. Rudek MA, Flexner C, Ambinder RF. Use of antineoplastic agents in patients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol* 2011,**12**:905-912.
224. Bieniek B. [Raltegravir in a special case: patient with HIV and Burkitt's lymphoma]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011,**136**:2091-2093.
225. Pulido F AJ, Moreno S, *et al.* . Similar virologic and immunologic response to efavirenz or lopinavir/ritonavir-based HAART in a large cohort of antiretroviral-naive patients with advanced HIV infection. In: *Abstracts of the Eighth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection*. Glasgow, UK; 2006. pp. Abstract P9.
226. Young J, Bucher HC, Guenthard HF, Rickenbach M, Fux CA, Hirschel B, *et al.* Virological and immunological responses to efavirenz or boosted lopinavir as first-line therapy for patients with HIV. *Antivir Ther* 2009,**14**:771-779.
227. Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Mendez P, Mosqueda-Gomez JL, Torres-Escobar I, Gutierrez-Escolano F, *et al.* Prospective, randomized, open label trial of Efavirenz vs Lopinavir/Ritonavir in HIV+ treatment-naive subjects with CD4+<200 cell/mm³ in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010,**53**:582-588.
228. Brenchley JM, Douek DC. HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal Immunol* 2008,**1**:23-30.

VIII.Bibliografía

229. Caro-Murillo AM, Gil Luciano A, Navarro Rubio G, Leal Noval M, Blanco Ramos JR. [HIV infection in different age groups: Potential implications for prevention. CoRIS Cohort, Spain, 2004-2008]. *Med Clin (Barc)* 2010,**134**:521-527.
230. Monge S, Alejos B, Dronda F, Del Romero J, Iribarren JA, Pulido F, *et al.* Inequalities in HIV disease management and progression in migrants from Latin America and sub-Saharan Africa living in Spain. *HIV Med* 2013,**14**:273-283.
231. Sobrino-Vegas P, Garcia-San Miguel L, Caro-Murillo AM, Miro JM, Viciano P, Tural C, *et al.* Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res* 2009,**7**:224-230.
232. Ellis S, Curtis H, Ong EL. HIV diagnoses and missed opportunities. Results of the British HIV Association (BHIVA) National Audit 2010. *Clin Med* 2012,**12**:430-434.
233. Kall MM, Smith RD, Delpech VC. Late HIV diagnosis in Europe: a call for increased testing and awareness among general practitioners. *Eur J Gen Pract* 2012,**18**:181-186.
234. Waters L, Fisher M, Anderson J, Wood C, Delpech V, Hill T, *et al.* Responses to highly active antiretroviral therapy and clinical events in patients with a low CD4 cell count: late presenters vs. late starters. *HIV Med* 2011,**12**:289-298.
235. Krentz HB, Gill MJ. The Direct Medical Costs of Late Presentation (<350/mm) of HIV Infection over a 15-Year Period. *AIDS Res Treat* 2012,**757135**:29.
236. Mojumdar K, Vajpayee M, Chauhan NK, Mendiratta S. Late presenters to HIV care and treatment, identification of associated risk factors in HIV-1 infected Indian population. *BMC Public Health* 2010,**10**:1471-2458.
237. Schwarcz S, Hsu L, Dilley JW, Loeb L, Nelson K, Boyd S. Late diagnosis of HIV infection: trends, prevalence, and characteristics of persons whose HIV diagnosis occurred within 12 months of developing AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,**43**:491-494.
238. Smith RD, Delpech VC, Brown AE, Rice BD. HIV transmission and high rates of late diagnoses among adults aged 50 years and over. *Aids* 2010,**24**:2109-2115.
239. Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, Babiker AG, Carey D, Darbyshire JH, *et al.* Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. *Lancet* 2006,**368**:287-298.

VIII.Bibliografia

240. MacArthur RD, Novak RM, Peng G, Chen L, Xiang Y, Hullsiek KH, *et al.* A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet* 2006,**368**:2125-2135.
241. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, *et al.* An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Aids* 2006,**20**:2051-2064.
242. ART-CC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008,**372**:293-299. doi: 210.1016/S0140-6736(1008)61113-61117.
243. Llibre JM, Revollo B, Vanegas S, Lopez-Nunez JJ, Ornelas A, Marin JM, *et al.* Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-1-infected patients in the late-HAART era in developed countries. *Scand J Infect Dis* 2013.
244. Sabin CA, Smith CJ, Youle M, Lampe FC, Bell DR, Puradiredja D, *et al.* Deaths in the era of HAART: contribution of late presentation, treatment exposure, resistance and abnormal laboratory markers. *Aids* 2006,**20**:67-71.
245. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, *et al.* Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003,**138**:620-626.
246. Borghi V, Girardi E, Bellelli S, Angeletti C, Mussini C, Porter K, *et al.* Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008,**49**:282-286.
247. Jaen A, Casabona J, Esteve A, Miro JM, Tural C, Ferrer E, *et al.* [Clinical-epidemiological characteristics and antiretroviral treatment trends in a cohort of HIV infected patients. The PISCIS Project]. *Med Clin (Barc)* 2005,**124**:525-531.
248. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009,**58**:1-207; quiz CE201-204.

VIII.Bibliografia

249. Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, Latorre X, Miro JM, Pecchiar M, *et al.* Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case-control study. *Aids* 1988,**2**:429-432.
250. Chang CC, Dorasamy AA, Gosnell BI, Elliott JH, Spelman T, Omarjee S, *et al.* Clinical and mycological predictors of cryptococcosis-associated Immune reconstitution inflammatory syndrome (C-IRIS). *Aids* 2013.
251. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, Esterhuizen T, Friedland GH, Scadden DT, *et al.* A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naïve patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012,**60**:150-157.
252. Levine AM, Noy A, Lee JY, Tam W, Ramos JC, Henry DH, *et al.* Pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in AIDS-related lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 047. *J Clin Oncol* 2013,**31**:58-64.
253. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, Cole SR, Achenbach CJ, Napravnik S, *et al.* Association of early HIV viremia with mortality after HIV-associated lymphoma. *Aids* 2013.
254. Cole SR, Li R, Anastos K, Detels R, Young M, Chmiel JS, *et al.* Accounting for leadtime in cohort studies: evaluating when to initiate HIV therapies. *Stat Med* 2004,**23**:3351-3363.
255. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, *et al.* Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009,**373**:1352-1363.
256. Grant P, Zolopa A. Initiation of antiretroviral therapy in the hospitalized patient with an acute AIDS-related opportunistic infection and other conditions: no time to lose. *Curr HIV/AIDS Rep* 2009,**6**:63-67.
257. EACS. European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe. Available at <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf> (Accessed 02-Jul-2013). In; 2012.
258. Plana M, Garcia F, Gallart T, Miro JM, Gatell JM. Lack of T-cell proliferative response to HIV-1 antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in

VIII.Bibliografía

- early HIV-1 disease. Immunology Study Group of Spanish EARTH-1 Study. *Lancet* 1998,**352**:1194-1195.
259. Arnaiz JA, Mallolas J, Podzamczar D, Gerstoft J, Lundgren JD, Cahn P, *et al.* Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. *Aids* 2003,**17**:831-840.
260. Olmo M, Ferrer E, Curto J, Barragan P, Saumoy M, Perulero N, *et al.* Improved tolerability and quality of life with the new lopinavir/ritonavir tablet formulation. *J Infect* 2008,**57**:503-505.
261. Schrader S, Chuck SK, Rahn LW, Parekh P, Emrich KG. Significant improvements in self-reported gastrointestinal tolerability, quality of life, patient satisfaction, and adherence with lopinavir/ritonavir tablet formulation compared with soft gel capsules. *AIDS Res Ther* 2008,**5**:21.
262. Boulware DR, Hullsiek KH, Puronen CE, Rupert A, Baker JV, French MA, *et al.* Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis* 2011,**203**:1637-1646.
263. Bai F, Tincati C, Merlini E, Pacioni C, Sinigaglia E, Carpani G, *et al.* Reduced Central Memory CD4⁺ T Cells and Increased T-Cell Activation Characterise Treatment-Naïve Patients Newly Diagnosed at Late Stage of HIV Infection. *AIDS Res Treat* 2012,**314849**:27.
264. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Melbourne K, *et al.* Inflammation markers after randomization to abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with efavirenz or atazanavir/ritonavir. *Aids* 2012,**26**:1371-1385.
265. Vastag B. Health agencies update. HIV and heroin interactions. *JAMA* 2001,**286**:295.

IX. Anexos

Artículos de Revisión :

Manzardo C, Del Mar Ortega M, Sued O, García F, Moreno A, Miró JM. Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. J Neurovirol. 2005;11 Suppl 3:72-82. Review. (Impact Factor 2005: 3.290).

Manzardo C, Zaccarelli M, Agüero F, Antinori A, Miró JM. Optimal timing and best antiretroviral regimen in treatment-naive HIV-infected individuals with advanced disease. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007 Sep;46 Suppl 1:S9-18. Review. (Impact Factor 2007: 4.570).

Miró JM, Manzardo C, Zamora L, Pumarola T, Herreras Z, Gallart T, Gatell JM. [Clinical management of acute and chronic human immunodeficiency virus infection before starting antiretroviral treatment]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 Dec;29(10):759-72. (Impact Factor 2011: 1.656).

Capítulos de Libro :

Miró JM, Manzardo C, Zamora L, Pumarola T, Herreras Z, Gallart T, Gatell JM. CAPÍTULO 11: 'Manejo clínico de la infección aguda y crónica por el VIH antes del inicio del tratamiento antirretroviral'. En : Guía práctica del SIDA, Ediciones Antares, Barcelona 2013. Eds. JM Gatell, B Clotet, D Podzamczar, JM Miró, J Mallolas. ISBN: 978-84-88825-10-0.

Imaz A, Manzardo C, Ferrer E, Miró JM, Podzamczar D CAPÍTULO 28: 'Otros efectos adversos del tratamiento antirretroviral'. En : Guía práctica del SIDA, Ediciones Antares, Barcelona 2013. Eds. JM Gatell, B Clotet, D Podzamczar, JM Miró, J Mallolas. ISBN: 978-84-88825-10-0.