

UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO-EUSKAL HERRIKO UNIBERTSITATEA

(UPV-EHU)

Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología



**“REBROTOS DE CARGA VIRAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR  
VIH: MAGNITUD DEL PROBLEMA, FACTORES ASOCIADOS Y RIESGO DE  
FRACASO VIROLÓGICO”**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

Maialen Ibarburen Pinilla

Bajo la dirección de los doctores:

Jose Antonio Iribarren Loyarte

Ramón Cisterna Cáncer

Donostia-San Sebastián, 2016



## ÍNDICE:

<b>I- ABREVIATURAS</b> .....	17
<b>II- INTRODUCCIÓN</b> .....	19
1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA .....	23
2. INDICACIONES Y OBJETIVOS ACTUALES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL .....	27
3. TÉCNICAS DE DETERMINACIÓN DE CVP DE VIH-1 .....	29
4. REBROTOS DE CVP EN PACIENTES EN TRATAMIENTO Y CON CVP PREVIA INFERIOR A 50 COP/ML .....	31
4.1. DEFINICIONES .....	31
4.2. REBROTOS VIROLÓGICOS (TRANSITORIOS O NO) .....	33
4.2.1. Prevalencia y factores asociados .....	33
4.2.2. Historia natural de los rebrotos virológicos .....	34
4.3. FRACASO VIROLÓGICO .....	35
4.3.1. Causas de fracaso virológico .....	35
4.3.2. Prevalencia y tasa de incidencia .....	36
4.3.3. Factores asociados .....	38
4.3.4. Consecuencias del fracaso virológico .....	38
4.4. FRACASO DE BAJO NIVEL .....	40
4.4.1. Prevalencia y tasa de incidencia .....	41
4.4.2. Factores asociados .....	42
4.4.3. Riesgo de fracaso virológico .....	43
4.4.4. Riesgo de acúmulo de mutaciones .....	48
4.5. REBROTOS TRANSITORIOS DE VIREMIA O “BLIPS” .....	49
4.5.1. Prevalencia y tasa de incidencia .....	49
4.5.2. Factores asociados .....	50
4.5.2.1. Relación de la adherencia con las viremias detectables transitorias .....	52
4.5.3. Riesgo de fracaso virológico .....	53
4.5.4. Riesgo de acúmulo de mutaciones .....	56
4.6. VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL (<50 COP/ML) .....	57
4.6.1. Prevalencia .....	57

4.6.2. Factores asociados.....	57
4.6.3. Riesgo de fracaso virológico.....	58
5. CONSECUENCIAS DE UNA CVP DETECTABLE SOBRE LA INFLAMACIÓN Y LA MORBI-MORTALIDAD.....	59
5.1. RELACIÓN ENTRE VIREMIAS DE BAJO NIVEL Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA.....	61
5.2. RELACIÓN ENTRE VIREMIAS DE BAJO NIVEL Y MORBI-MORTALIDAD.....	63
6. TEORÍAS ETIOPATOGÉNICAS SOBRE LAS VIREMIAS DE BAJO NIVEL (TRANSITORIAS O PERSISTENTES).....	66
6.1. CÉLULAS EN ESTADO LATENTE Y REPLICACIÓN EN RESERVORIOS VIRALES.....	66
6.2. TÉCNICA DE DETERMINACIÓN DE LA CVP.....	69
6.3. PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA.....	70
6.4. INMUNIZACIONES-PROCESOS INFECCIOSOS.....	71
6.5. ADHERENCIA.....	71
7. INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS FRENTE A LOS REBROTOS VIRALES.....	72
 <b>III- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS.....</b>	<b>73</b>
1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	77
2. HIPÓTESIS.....	78
3. OBJETIVOS.....	78
 <b>IV- MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>81</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	85
2. POBLACIÓN A ESTUDIO.....	85
3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	86
4. DEFINICIÓN DE LOS PERIODOS DE ESTUDIO EN FUNCIÓN DE LOS DIFERENTES OBJETIVOS.....	87
5. VARIABLES ANALIZADAS.....	89
6. FUENTE DE DATOS.....	94
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	95

8. <b>V- RESULTADOS</b> .....	97
1. DIAGRAMA DE FLUJO DE LOS PACIENTES.....	101
2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.....	103
2.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.....	103
2.2. PRÁCTICAS DE RIESGO.....	103
2.3. HÁBITOS TÓXICOS.....	103
2.4. PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA.....	103
2.5. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	104
2.6. COINFECCIÓN POR VHB-VHC.....	104
2.7. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH PREVIO AL INICIO DEL TAR.....	104
2.8. PAUTA INICIAL DE TAR.....	107
3. CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS DE LOS PACIENTES.....	108
3.1. TIEMPO DE SEGUIMIENTO.....	108
3.2. PERIODICIDAD DE SEGUIMIENTO EN CONSULTA.....	108
3.3. RESPUESTA VIROLÓGICA INICIAL.....	108
3.4. EVOLUCIÓN TERAPÉUTICA.....	108
4. REBROTOS DE CVP POR ENCIMA DE 50 COP/ML (TRANSITORIOS O NO) EN PACIENTES CON CVP PREVIA <50 COP/ML.....	110
4.1. PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA.....	110
4.2. DESCRIPCIÓN DE LOS REBROTOS VIROLÓGICOS.....	112
4.2.1. Valor de los rebrotos.....	112
4.2.2. Número de episodios por paciente.....	112
4.2.3. Distribución a lo largo de los meses/estaciones del año.....	113
4.2.4. Distribución por años y en función de la técnica empleada.....	115
4.3. HISTORIA NATURAL DE LOS REBROTOS VIROLÓGICOS.....	117
4.4. ¿HAY ALGÚN FACTOR QUE PREDIGA QUE UN REBROTE VIRAL SE VA A CONFIRMAR COMO FRACASO?.....	119
4.5. FACTORES ASOCIADOS A REBROTOS VIROLÓGICOS.....	121
4.5.1. Análisis univariante.....	121
4.5.2. Análisis multivariante.....	124

5. REBROTOS TRANSITORIOS DE VIREMIA O “BLIPS” .....	125
5.1. PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA .....	125
5.2. DESCRIPCIÓN DE LOS “BLIPS” .....	127
5.2.1. Valor de los “blips” .....	127
5.2.2. Número de episodios por paciente .....	128
5.2.3. Distribución a lo largo de los meses/estaciones del año .....	128
5.3. FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE “BLIPS” .....	130
5.3.1. Análisis univariante .....	130
5.3.2. Análisis multivariante .....	132
5.4. RIESGO DE FRACASO VIROLÓGICO DE LOS PACIENTES CON VIREMIAS TRANSITORIAS RESPECTO A PACIENTES SIN “BLIPS” .....	133
5.5. ¿HAY ALGÚN FACTOR QUE PREDIGA QUE UN PACIENTE CON “BLIPS” VA A PRESENTAR FRACASO VIROLÓGICO? .....	136
5.6. EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE LOS PACIENTES CON “BLIPS” RESPECTO A LOS QUE MANTIENEN CVP <50 COP/ML .....	137
5.6.1. Eventos SIDA y no SIDA .....	139
5.6.2. Ingresos hospitalarios .....	140
5.6.3. Mortalidad .....	141
5.6.4. “Durabilidad” de la primera pauta de TAR .....	143
6. FRACASO VIROLÓGICO Y MODIFICACIONES TERAPÉUTICAS .....	144
7. VIREMIAS DETECTABLES DE MUY BAJO NIVEL (20-49 COP/ML): UN ANÁLISIS EXPLORATORIO .....	145
7.1. PREVALENCIA, TASA DE INCIDENCIA Y DESCRIPCIÓN DE LAS VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL .....	145
7.2. FACTORES ASOCIADOS A LAS VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL .....	147
7.3. RIESGO DE FRACASO VIROLÓGICO EN LOS PACIENTES CON VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL .....	149
7.4. ASOCIACIÓN DE CVP DE MUY BAJO NIVEL Y “BLIPS” .....	151

<b>VI- DISCUSIÓN</b>	153
1. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE	157
1.1. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES	157
1.2. CARACTERÍSTICAS BASALES	158
2. REBROTOS VIROLÓGICOS (TRANSITORIOS O NO)	160
2.1. PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA	160
2.2. DESCRIPCIÓN DE LOS REBROTOS VIROLÓGICOS	161
2.2.1. Valor de los rebrotos	161
2.2.2. Distribución de los rebrotos a lo largo de los meses/estaciones del año	161
2.2.3. Distribución de los rebrotos en función de la técnica de determinación de CVP	162
2.3. HISTORIA NATURAL DE LOS REBROTOS VIROLÓGICOS	162
2.4. ¿HAY ALGÚN FACTOR QUE PREDIGA QUE UN REBROTE VIROLÓGICO VA A CONFIRMARSE COMO FRACASO?	163
2.4.1. Características epidemiológicas-comorbilidad	164
2.4.2. Características de la infección por VIH previo al inicio del TAR	165
2.4.3. Tipo de TAR	165
2.4.4. Evolución desde el inicio del TAR hasta el rebrote viroológico	166
2.4.5. Características del rebrote virológico	166
2.5. FACTORES ASOCIADOS A REBROTOS VIROLÓGICOS	167
2.5.1. Características epidemiológicas-comorbilidad	167
2.5.2. Características de la infección por VIH previo al inicio del TAR	168
2.5.3. Tipo de TAR	169
2.5.4. Evolución desde el inicio del TAR	169
3. REBROTOS TRANSITORIOS DE VIREMIA O “BLIPS”	170
3.1. PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA	170
3.2. DESCRIPCIÓN DE LOS “BLIPS”	171
3.3. FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE “BLIPS”	172
3.3.1. Características epidemiológicas-comorbilidad	172
3.3.2. Características de la infección por VIH previo al inicio del TAR	173

3.3.3.	Tipo de TAR.....	173
3.3.4.	Evolución desde el inicio del TAR.....	174
3.4.	RIESGO DE FRACASO VIROLÓGICO EN PACIENTES CON “BLIPS”.....	175
3.4.1.	Prevalencia y tasa de incidencia de fracaso virológico en nuestra cohorte.....	175
3.4.2.	Asociación entre “blips” y fracaso virológico.....	177
3.4.3.	Factores asociados al fracaso virológico.....	178
3.5.	¿HAY ALGÚN FACTOR QUE PREDIGA QUE UN PACIENTE CON “BLIPS” VA A PRESENTAR FRACASO VIROLÓGICO?.....	180
3.6.	EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE LOS PACIENTES CON “BLIPS”.....	180
3.6.1.	Eventos SIDA y no SIDA.....	181
3.6.2.	Ingresos hospitalarios.....	183
3.6.3.	Mortalidad.....	184
3.6.4.	“Durabilidad” de la primera pauta de TAR.....	185
4.	FRACASO VIROLÓGICO Y MODIFICACIONES TERAPÉUTICAS.....	186
5.	VIREMIAS DETECTABLES DE MUY BAJO NIVEL (20-49 COP/ML).....	188
5.1.	PREVALENCIA, TASA DE INCIDENCIA Y DESCRIPCIÓN DE LAS VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL.....	188
5.2.	FACTORES ASOCIADOS A LAS VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL.....	189
5.3.	RIESGO DE FRACASO VIROLÓGICO EN PACIENTES CON VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL.....	190
6.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	191
6.1.	DISEÑO.....	191
6.2.	CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE.....	192
<b>VII- CONCLUSIONES.....</b>		<b>195</b>
<b>VIII- ANEXOS.....</b>		<b>199</b>
<b>IX- BIBLIOGRAFÍA.....</b>		<b>203</b>

## I- ABREVIATURAS

**3TC:** Lamivudina

**ACTG:** AIDS Clinical Trials Group

**AZT:** Zidovudina

**CDC:** Centers for Diseases Control and Prevention

**CEL/ $\mu$ L:** Células por microlitro

**COP/ML:** Copias por mililitro

**CoRIS:** Cohorte de la Red de Investigación en Sida

**CROI:** Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

**CVP:** Carga viral plasmática

**D4T:** Estavudina

**DHSS:** Department of Health and Human Services

**EACS:** European Aids Clinical Society

**FDA:** Food and Drug Administration)

**FG:** Filtrado glomerular

**FTC:** Emtricitabina

**GESIDA:** Grupo de estudio del SIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

**HTLV:** Human T-lymphotropic virus

**HR:** Hazard Ratio

**HSH:** Hombre que tiene sexo con hombres

**HTX:** Heterosexual

**IAS:** International Aids Society

**IC 95%:** Intervalo de confianza del 95%

**INE:** Instituto Nacional de Estadística

**IP:** Inhibidor de proteasa

**IQR:** Rango intercuartil

**IR:** Incidence Ratio

**ITIAN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleós(t)idos

**ITINN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

**LPS:** Lipopolisacárido

**LPV/r:** lopinavir potenciado con ritonavir

**OR:** Odds Ratio

**RR:** Riesgo Relativo

**SIDA:** Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida

**TAR:** Tratamiento antirretroviral

**TARGA:** Tratamiento antirretroviral de gran actividad

**TDF:** Tenofovir

**UDVP:** Usuarios de drogas por vía parenteral

**VHB:** Virus de la hepatitis B

**VHC:** Virus de la hepatitis C

## **II- INTRODUCCIÓN**



## II- INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA.....	23
2. INDICACIONES Y OBJETIVOS ACTUALES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....	27
3. TÉCNICAS DE DETERMINACIÓN DE CVP DE VIH-1.....	29
4. REBROTOS DE CVP EN PACIENTES EN TRATAMIENTO Y CON CVP PREVIA INFERIOR A 50 COP/ML.....	31
4.1. DEFINICIONES.....	31
4.2. REBROTOS VIROLÓGICOS (TRANSITORIOS O NO).....	33
4.2.1. Prevalencia y factores asociados.....	33
4.2.2. Historia natural de los rebrotos virológicos.....	34
4.3. FRACASO VIROLÓGICO.....	35
4.3.1. Causas de fracaso virológico.....	35
4.3.2. Prevalencia y tasa de incidencia.....	36
4.3.3. Factores asociados.....	38
4.3.4. Consecuencias del fracaso virológico.....	38
4.4. FRACASO DE BAJO NIVEL.....	40
4.4.1. Prevalencia y tasa de incidencia.....	41
4.4.2. Factores asociados.....	42
4.4.3. Riesgo de fracaso virológico.....	43
4.4.4. Riesgo de acúmulo de mutaciones.....	48
4.5. REBROTOS TRANSITORIOS DE VIREMIA O “BLIPS”.....	49
4.5.1. Prevalencia y tasa de incidencia.....	49
4.5.2. Factores asociados.....	50
4.5.2.1. Relación de la adherencia con las viremias detectables transitorias.....	52
4.5.3. Riesgo de fracaso virológico.....	53
4.5.4. Riesgo de acúmulo de mutaciones.....	56
4.6. VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL (<50 COP/ML).....	57
4.6.1. Prevalencia.....	57
4.6.2. Factores asociados.....	57
4.6.3. Riesgo de fracaso virológico.....	58
5. CONSECUENCIAS DE UNA CVP DETECTABLE SOBRE LA INFLAMACIÓN Y LA MORBI-MORTALIDAD.....	59
5.1. RELACIÓN ENTRE VIREMIAS DE BAJO NIVEL Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA.....	61
5.2. RELACIÓN ENTRE VIREMIAS DE BAJO NIVEL Y MORBI-MORTALIDAD.....	63
6. TEORÍAS ETIOPATOGÉNICAS SOBRE LAS VIREMIAS DE BAJO NIVEL (TRANSITORIAS O PERSISTENTES).....	66
6.1. CÉLULAS EN ESTADO LATENTE Y REPLICACIÓN EN RESERVORIOS VIRALES.....	66
6.2. TÉCNICA DE DETERMINACIÓN DE LA CVP.....	69
6.3. PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA.....	70
6.4. INMUNIZACIONES-PROCESOS INFECCIOSOS.....	71
6.5. ADHERENCIA.....	71
7. INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS FRENTE A LOS REBROTOS VIRALES.....	72



## 1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

A mediados del año 1981 los “Centers for Diseases Control and Prevention” (CDC) comunicaron en su boletín varios casos de neumonía grave por *Pneumocystis jirovecii* (inicialmente denominado *Pneumocystis carinii*) en varones homosexuales de California, asociadas a otras patologías propias de pacientes inmunodeprimidos (candidiasis esofágica, enfermedad por *Citomegalovirus...*)(1); muy poco tiempo después, se describieron los primeros casos de sarcoma de Kaposi en jóvenes de las mismas características aparentemente sanos (2), y progresivamente fueron diagnosticándose más casos en otras áreas geográficas y otras poblaciones, principalmente usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y receptores de transfusiones sanguíneas. Era el principio de la epidemia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), o al menos la descripción de los primeros casos de Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA.

No fue hasta 1983 cuando se aisló el virus causante, un retrovirus denominado inicialmente Virus Linfotrópico de las células T Humanas o HTLV-III en la terminología anglosajona y LAV (Lymphadenopathy Associated Virus) en la francesa, que se detectó tanto en pacientes con SIDA como en pacientes con riesgo de desarrollarlo, por presentar síntomas que usualmente precedían al estado de inmunodeficiencia avanzada (3, 4). En 1986, un Comité Internacional de taxonomía recomendó un nuevo término para designar a este virus que pasaría a adquirir su nomenclatura definitiva: VIH (5).

Los primeros años de la epidemia se caracterizaron por una elevadísima mortalidad entre los afectados derivada del desconocimiento de la enfermedad y de la ausencia de tratamiento específico. En 1987, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso de la zidovudina (AZT) para el tratamiento de pacientes con SIDA, en base a un ensayo clínico que demostraba su eficacia frente a placebo (6). En los años siguientes se aprobaron otros fármacos de la misma familia que el AZT, la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN), que, administrados en mono o en biterapia, conseguían retrasar la evolución a SIDA (6-8).

Otros importantes avances como la instauración de tratamientos profilácticos frente a las infecciones oportunistas (principalmente frente a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y a la toxoplasmosis cerebral) contribuyeron a mejorar el pronóstico de estos

enfermos. No obstante, la morbi-mortalidad de los pacientes con infección por VIH, derivada de las infecciones oportunistas y neoplasias definatorias de SIDA, seguía siendo elevadísima. Los CDC cifraron la tasa de mortalidad en alrededor de 17 muertes por VIH/SIDA por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos cuando la mortalidad alcanzó su pico máximo en el año 1995 (9), cifra algo superior a la registrada en España el mismo año, que rondaba las 15 muertes /100.000 habitantes (10).

El pronóstico de la infección por VIH cambió radicalmente en los años 1996-97 con la irrupción de una nueva familia de fármacos, los inhibidores de la proteasa (IP), que, administrados en combinación con los ITIAN, constituyeron el llamado tratamiento antirretroviral de gran actividad o TARGA. Esto coincidió en el tiempo con la aparición de la técnica de laboratorio que determinaba la carga viral plasmática (CVP) de VIH, lo que permitía monitorizar la eficacia del tratamiento (11). El TARGA, consistente en la administración de 3 fármacos de al menos dos familias diferentes, disminuyó de forma espectacular la mortalidad y la incidencia de infecciones oportunistas en los pacientes con infección por VIH, tal y como se demostró en múltiples estudios observacionales. Así, el grupo EuroSIDA comparó la incidencia de eventos SIDA y de muerte en la era pre-TARGA (1994-1995) y post-TARGA precoz (1996-1997) en 7.218 pacientes de 70 centros europeos. Al inicio del seguimiento, el porcentaje de pacientes con SIDA era similar en ambos grupos y todos los sujetos tenían menos de 500 CD4+/ $\mu$ L. Un 40,3% de los pacientes de la era post-TARGA precoz frente a solo un 1,6% de los pacientes en la era pre-TARGA habían recibido tratamiento con IPs. Esto se tradujo en una disminución tanto de la mortalidad relacionada con el VIH como de la mortalidad global (la primera pasó de 19 a 9,3 muertes por 100 personas-año de seguimiento y la segunda de 14,6 a 7,4) como del desarrollo de SIDA (que descendió de 27,4 a 13,4 casos por 100 pacientes-año de seguimiento) de los pacientes de la era post-TARGA precoz frente a los de la era pre-TARGA, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ )(12).

El descenso espectacular en la mortalidad por VIH/SIDA secundario a la aparición del TARGA queda plasmado en las figuras 1 y 2: la primera refleja datos de los Estados Unidos procedente de los CDC (9) y la segunda ilustra la evolución de la tasa de mortalidad por VIH/SIDA en España, global y según el sexo, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)(10).

Figura 1- Evolución de la tasa anual de mortalidad por VIH ajustada por edad en los Estados Unidos ( 1987-2010) (9)

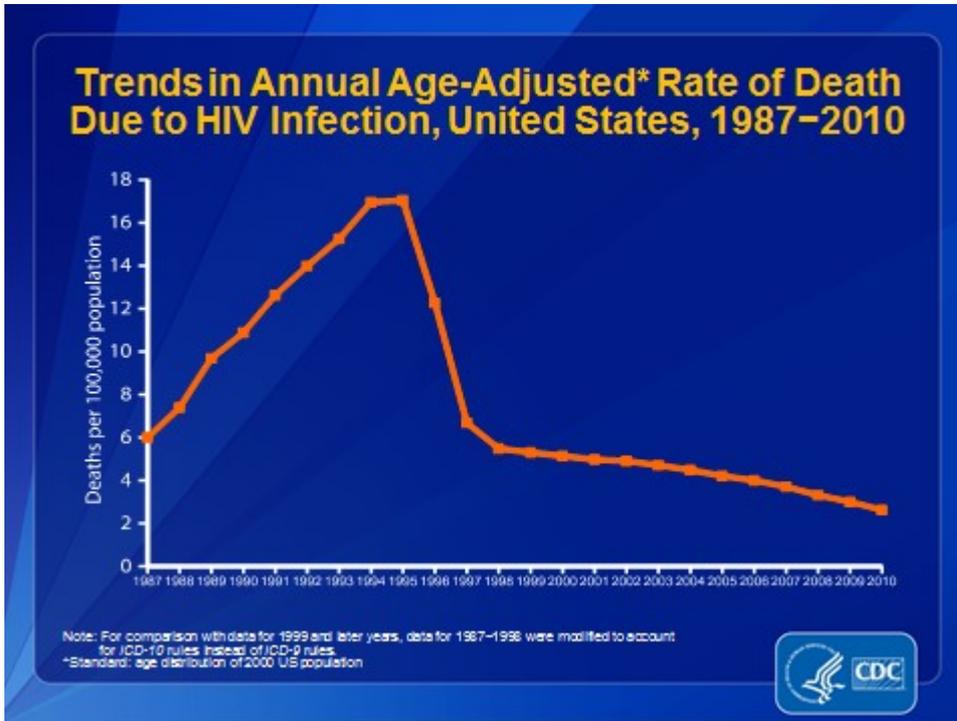
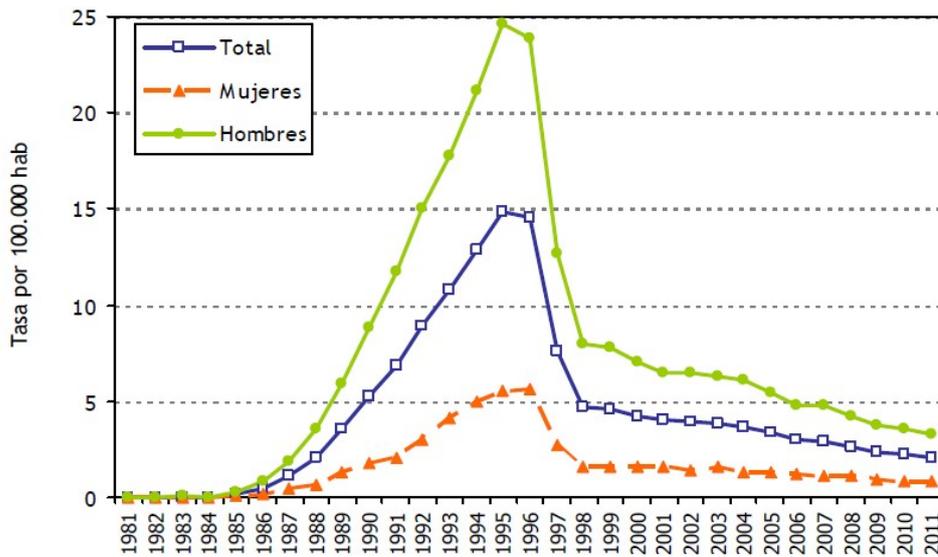


Figura 2- Tasas de mortalidad por VIH/SIDA total y por sexos en España, 1981-2011 (10)



Fuente: Registro Nacional de Mortalidad. INE

Inicialmente las pautas de triple terapia antirretroviral consistían en regímenes compuestos por un gran número de comprimidos que producían muchos efectos adversos. Además, dicho tratamiento no conseguía ser eficaz en un importante número de pacientes que habían llevado previamente tratamientos subóptimos con mono o biterapias, o que habían tenido épocas de mala adherencia terapéutica. Estos pacientes presentaban fracaso virológico y eran difíciles de rescatar con otras pautas de tratamiento, a pesar de la aparición a finales de los 90 de la familia de los ITINN (inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos) o de los nuevos IPs potenciados a principios del siglo XXI. Este panorama de nuevo cambió a partir de 2005 con la aparición, en un corto periodo de tiempo de nuevos fármacos antirretrovirales, bien de las familias ya conocidas o bien de familias nuevas (inhibidores de la integrasa, inhibidores de la fusión, inhibidores del correceptor CCR5) con un perfil farmacocinético y de seguridad muy mejorado.

Así, gracias a la progresiva aparición de nuevos tratamientos, más eficaces y menos tóxicos, ha ido aumentando la supervivencia de los pacientes con infección por VIH, acercándose poco a poco a la de la población general sin infección. Por ejemplo, datos de la cohorte danesa publicados por Lohse y cols. en 2007, demostraron un aumento en la supervivencia media de los pacientes con infección por VIH a partir de los 25 años, de 7,6 años en la era pre-TARGA (1995-1996), de 22,5 años en la era post-TARGA precoz (1997-1999) y de 32,5 años en la era post-TARGA tardío (2000-2005), aún algo lejos de los 51,1 años que vivía de media desde los 25 años un sujeto de población general sin infección (13).

Sin embargo, un estudio posterior publicado en 2010 con datos de la cohorte holandesa, calculó una esperanza de vida muy similar en población general y en pacientes con infección por VIH (diagnosticados entre 1998 y 2007) si se incluían únicamente pacientes que a la semana 24 del diagnóstico no habían iniciado aún tratamiento ni habían desarrollado eventos B o C de la clasificación de los CDC. Así, se calculó que los pacientes con infección por VIH vivían una de media de 52,7 y 57,8 años desde los 25 años (respectivamente en hombres y mujeres), mientras que la supervivencia media en población general desde esa misma edad era de 53,1 años para hombres y 58,1 para mujeres (14).

Conclusiones muy similares a las del estudio holandés se deducen de los datos de la cohorte NA-ACCORD (Estados Unidos y Canadá) publicados en 2013 (15) y de la

cohorte canadiense CANOC publicados en 2015 (16); en ambas cohortes, seleccionando los pacientes que iniciaron el TAR en la época más reciente (2006-2007 para los primeros, 2008-2012 para los segundos) y ajustando por raza y por grupo de riesgo, se demuestra que los pacientes de raza blanca, sin historia de consumo de drogas por vía parenteral tienen una esperanza de vida muy similar a la de los pacientes de población general.

La gran variedad actual de fármacos antirretrovirales, eficaces y bien tolerados, ha hecho que la consecución de una CVP por debajo de 50 cop/mL sea el objetivo terapéutico principal en todos los pacientes con infección por VIH, independientemente de que hayan fracasado o no a pautas previas de tratamiento. Se ha visto que con CVP por debajo de esa cifra el riesgo de selección de mutaciones de resistencias es mínimo, la duración de la respuesta virológica es mayor que con cifras entre 50 y 500 cop/mL, la recuperación inmunológica ocurre en casi todos los pacientes, y existe una menor progresión a SIDA y un aumento de la supervivencia (17-19).

En lo sucesivo, cuando hablemos de tratamiento antirretroviral o TAR, nos referiremos siempre al tratamiento antirretroviral de gran actividad salvo que especifiquemos lo contrario.

## **2. INDICACIONES Y OBJETIVOS ACTUALES DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

A pesar del cambio radical en el pronóstico del VIH/SIDA que supuso el TAR, inicialmente su uso se limitaba a los pacientes en situación de inmunodepresión severa, con CD4+ inferiores a 200/ $\mu$ L. Con el tiempo, el TAR demostró sus beneficios en términos de morbi-mortalidad en un grupo cada vez mayor de pacientes, de tal forma que el umbral de CD4+ por debajo del cual había que iniciar tratamiento ha ido aumentando con los años. Actualmente, las principales guías de tratamiento antirretroviral en los países desarrollados recomiendan el tratamiento universal para todos los pacientes con infección crónica por VIH, con la pequeña excepción de los llamados “controladores de élite” (pacientes que mantienen CVP indetectable aun sin tratamiento), en los cuales no ha podido demostrarse el beneficio del TAR (20-24).

Numerosos estudios han demostrado los beneficios del inicio de tratamiento en

pacientes en estadio B o C de los CDC y en aquellos con un valor de linfocitos CD4+ por debajo de 350/ $\mu$ L (25-27). Los datos de la cohorte NA-ACCORD, además, demostraron un riesgo aumentado de mortalidad en los pacientes que inician tratamiento con recuentos de CD4+ por debajo de 500/ $\mu$ L respecto a los que lo hacen con cifras superiores (28). Por último, datos muy recientes procedentes del ensayo clínico START (que aleatorizaba a iniciar TAR en pacientes con más de 500 CD4+/ $\mu$ L o esperar a que la cifra bajara por debajo de 350 cel/ $\mu$ L en 4.685 pacientes procedentes de 35 países), demuestran una menor incidencia de eventos SIDA y no SIDA en pacientes en los que se inicia tempranamente el tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (29). Los datos del estudio TEMPRANO, realizado en un entorno totalmente diferente al nuestro (Costa de Marfil) confirman también el beneficio del inicio del TAR con cifras superiores a 500 CD4+/ $\mu$ L (30).

Se recomienda iniciar tratamiento con una pauta que incluya dos fármacos del grupo de los ITIAN junto con un tercer fármaco de otro grupo (IP, ITINN o un inhibidor de la integrasa). Hasta hace unos años, ninguna pauta había demostrado claramente su superioridad frente a otras; sin embargo, dos ensayos clínicos recientes han demostrado la superioridad del dolutegravir, un inhibidor de la integrasa de reciente aparición, en pacientes *naïves*: el estudio SINGLE es un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego que demostró la superioridad a 48, 96 y 144 semanas de dolutegravir administrado con abacavir/lamivudina frente a la combinación a dosis fija Atripla®, combinación en comprimido único de tenofovir, emtricitabina y efavirenz (31); de la misma forma, el ensayo FLAMINGO, fase IIIb, abierto, de no inferioridad acabó demostrando la superioridad de dolutegravir frente a darunavir potenciado con ritonavir a 48 y a 96 semanas, ambos administrados en combinación con una pareja de ITIAN (32). Este es el motivo por el que, desde hace unos años, las guías de práctica clínica tienden a priorizar el tratamiento con inhibidores de la integrasa junto con dos ITIAN como pauta recomendada de inicio (21, 24).

Sin embargo, independientemente de la pauta de inicio, el objetivo del tratamiento es conseguir una CVP por debajo de 50 cop/mL mantenida en el tiempo, y hacerlo preferentemente en las primeras 24 semanas desde el inicio del TAR. Con los fármacos actualmente disponibles, este objetivo se consigue en más de un 80% de los pacientes (24). En adelante cuando hablemos de CVP indetectable, salvo que especifiquemos lo contrario, nos referiremos a una CVP inferior a 50 cop/mL.

### 3. TÉCNICAS DE DETERMINACIÓN DE CVP DE VIH-1

La CVP de VIH es el parámetro más importante para conocer la velocidad de progresión y, más importante aún, para monitorizar la respuesta al tratamiento, y por ello la aprobación en el año 1996 de la primera técnica estandarizada de medición de CVP de VIH supuso un gran avance en el manejo de la enfermedad (11).

Actualmente existen diferentes técnicas para la cuantificación de la CVP de VIH-1 y ninguna de las técnicas comercializadas detecta el VIH-2 (endémico en África occidental, excepcional en nuestro entorno). Las técnicas pueden basarse o bien en la amplificación de la señal (“branched DNA assay”) (33) o bien en la amplificación de la secuencia (a través de reacción en cadena de la polimerasa –RT-PCR-, de la reacción en cadena de la ligasa o de la amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos –NASBA-) (34, 35). Durante muchos años las técnicas utilizadas eran laboriosas, complejas y algunas de ellas presentaban dificultades para cuantificar algunos subtipos virales (36).

Actualmente los sistemas de RT-PCR en tiempo real han ido sustituyendo a las demás técnicas ya que son en general más rápidas y sencillas, muy sensibles y con un riesgo de contaminación menor (37). Existen hoy en día 2 principales técnicas de RT-PCR en tiempo real comercializadas y aprobadas por la FDA: COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test v2.0 (Roche®) y la RealTime HIV-1 (Abbott®).

Numerosos trabajos han comparado las diferentes técnicas existentes hallando en general excelentes niveles de correlación (38, 39). Algunos autores sin embargo, tal y como comentaremos en apartados posteriores, han demostrado algunas diferencias entre técnicas, que se ponen de manifiesto sobre todo a la hora de determinar con exactitud las CVP de bajo nivel.

Además, las técnicas han mejorado con los años de tal forma que ha ido disminuyendo el umbral de detección del virus; así, las primeras RT-PCR convencionales no eran capaces de cuantificar la CVP por debajo de 400 cop/mL, las RT-PCR ultrasensibles pasaron a detectar 50 cop/mL, y hoy en día la RT-PCR en tiempo real Taqman® es capaz de detectar hasta 20 copias de ARN de VIH por mililitro de plasma. Algunas técnicas de laboratorio no comercializadas pero utilizadas en investigación han conseguido disminuir el umbral a 1 cop/mL (40). Como

consecuencia, uno de los problemas emergentes con la mejora de la técnica de determinación de CVP es la existencia de viremias de muy bajo nivel, por debajo de 50 cop/mL, en pacientes que antes se creía con CVP indetectables. La posible relevancia de estas viremias es un tema que se tratará más adelante.

Lo único en lo que coinciden todas las guías es que debe utilizarse siempre una técnica con un umbral de al menos 50 cop/mL y que es preferible utilizar siempre la misma técnica. Las características de las principales técnicas disponibles para determinación de CVP están resumidas en la tabla 1.

Tabla 1- Características de las principales técnicas de determinación de CVP de VIH-1 (34).

Ensayo	Firma comercial	Fecha de Comercialización	Volumen requerido	Método de amplificación	Rango dinámico	Diana de detección	Extracción automática	Detección VIH Grupo O
<i>Primera generación</i>								
Cobas Amplificor HIV-1 Monitor	Roche	1996 (convencional) 1999 (ultrasensible)	200 µl 500 µl	PCR-TR PCR-TR	400-7,5x10 <sup>5</sup> 50-1x10 <sup>5</sup>	gag gag	Sí Sí	No No
Nuclisens® HIV-1 QT	BioMérieux	2001	1.000 µl	NASBA	176-3,4x10 <sup>6</sup>	gag	Sí	No
LCx HIV-1	Abbott	2001 <sup>a</sup>	1.000 µl	PCR-TR	50-1x10 <sup>6</sup>	pol (integrasa)	No	Sí
Versant® HIV-1 RNA 3.0	Siemens	2002	1.000 µl	bDNA	50-5x10 <sup>5</sup>	pol	No	No
<i>Segunda generación</i>								
Cobas Ampliprep®TaqMan HIV-1 v2.0	Roche	2008 <sup>b</sup>	1.000 µl	PCR tiempo real	20-1x10 <sup>7</sup>	gag y LTR	Sí	Sí
RealTime®HIV-1	Abbott	2007	1.000 µl	PCR tiempo real	40-1,1x10 <sup>7</sup>	pol (integrasa)	Sí	Sí
Versant HIV-1 RNA 1.0 (kPCR)	Siemens	2008 <sup>a</sup>	750 µl	PCR tiempo real	35-1,1x10 <sup>7</sup>	pol (integrasa)	Sí	Sí
Nuclisens®EasyQ HIV-1 V1.2 <sup>d</sup>	BioMérieux	2009 <sup>a</sup>	1.000 µl	PCR tiempo real	24-1x10 <sup>6</sup>	gag	Sí	No

<sup>a</sup> No aprobados por la FDA.

<sup>b</sup> 850 µl sin volumen muerto.

<sup>c</sup> Similares resultados con 600 µl

<sup>d</sup> No aprobado por la FDA. Existe una versión previa aprobada en 2007 por la FDA con un límite de detección de 40 copias/ml. Recientemente, una nueva versión 2.0 ha obtenido la marca CE como única plataforma para la cuantificación viral en muestras de sangre seca.

## 4. REBROTOS DE CVP EN PACIENTES EN TRATAMIENTO Y CON CVP PREVIA INFERIOR A 50 COP/ML

Como ya hemos comentado anteriormente, el objetivo actual de cualquier TAR es lograr mantener una CVP inferior a 50 cop/mL, y esto se consigue en la mayoría de los pacientes gracias a la potencia de los actuales tratamientos.

### 4.1. DEFINICIONES

Las guías españolas de GeSIDA (Grupo de Estudio del Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) y las europeas de la EACS (European Aids Clinical Society) definen el fracaso virológico como cualquiera de las dos siguientes circunstancias en un paciente con infección por VIH-1 que esté recibiendo TAR: CVP superior a 50 cop/mL a las 24 semanas de iniciado el TAR o si tras alcanzar CVP < 50 cop/ml, ésta vuelve a estar por encima de 50 cop/mL en dos determinaciones consecutivas (22, 24). Sin embargo, dada la dificultad en la interpretación de una CVP entre 50 y 200 cop/mL y la ausencia de datos definitivos que la relacionen con acúmulo de mutaciones y un peor pronóstico clínico, aún hoy en día, las guías británicas, las del “Department of Health and Human Services” (DHHS) americano y el “Aids Clinical Trials Group” (ACTG) siguen utilizando la barrera de 200 cop/mL para definir el fracaso virológico (21, 23).

Hay varios escenarios en los cuales un paciente bajo tratamiento, que ya ha conseguido de forma mantenida una CVP indetectable presenta un rebrote de viremia, y el significado de cada uno de ellos, y por tanto su manejo en la práctica clínica es variable.

- Si el paciente tiene una CVP confirmada por encima de 1.000 cop/mL hablamos de un verdadero fracaso virológico que se ha asociado a una potencial selección de mutaciones de resistencia (41) -especialmente si se mantiene el tratamiento que está fracasando- y a un peor pronóstico clínico (41, 42). De hecho, un estudio demostró que el retraso en el cambio de tratamiento en pacientes en fracaso se asociaba a un aumento de mortalidad (43). Por ello esta situación obliga a un cambio de tratamiento tras realización de genotipo, en vistas a diseñar un tratamiento de rescate que

consiga de nuevo una CVP indetectable.

- Si el paciente presenta una CVP confirmada entre 50 y 1.000 cop/mL, hablamos de fracaso virológico con viremias bajas o fracaso de bajo nivel. Esta situación comienza a generar más dudas; de hecho, aunque GeSIDA y la EACS definen esta situación como fracaso virológico (22, 24), el DHSS y las guías británicas definen fracaso únicamente cuando se confirma una CVP por encima de 200 cop/mL (21, 23). Esto se debe a que hay controversias sobre si las CVP bajas, principalmente por debajo de 200 cop/mL, se asocian o no a una potencial selección de mutaciones de resistencia y a un peor pronóstico clínico. No obstante, por encima de 200 cop/mL está indicado un cambio de TAR, y no está clara la actitud frente a una CVP confirmada entre 50 y 200 cop/mL, si bien GeSIDA recomienda mantener al paciente con la misma pauta de TAR siempre que no se demuestren resistencias en el genotipo y que el régimen de TAR sea de barrera genética elevada (24).
- Una situación diferente es el hallazgo, en un paciente con CVP previa indetectable, de una viremia por encima de 50 cop/mL, que no se confirma en una posterior determinación realizada más allá de las 4-6 semanas (es decir una viremia detectable transitoria). Hablamos en ese caso de “blips”, cuya definición exacta varía discretamente en las diferentes guías y estudios. Aunque se recomienda siempre confirmar una CVP detectable antes de realizar cualquier cambio de tratamiento, las causas y relevancia clínica de estos “blips” son un tema en discusión y son objeto de la presente tesis.
- Por último, con la comercialización de las nuevas técnicas de determinación de CVP que detectan umbrales más bajos de CVP, nos encontramos con cierta frecuencia con pacientes que presentan viremias de muy bajo nivel, es decir viremias detectables pero por debajo de 50 cop/mL (en general entre 20 y 49 cop/mL) que antes pasaban desapercibidas porque la técnica no detectaba CVP por debajo de 50 cop/mL. No está claro si está o no indicado el cambio de tratamiento en estos casos, en general las guías no lo recomiendan, en principio por bajo riesgo de acúmulo de mutaciones con

CVP tan bajas; no obstante, algunos trabajos que se detallarán más adelante las han relacionado con fracasos virológicos en el futuro (44, 45).

## **4.2. REBROTOS VIROLÓGICOS (TRANSITORIOS O NO)**

### **4.2.1. Prevalencia y factores asociados**

La frecuencia con la cual se detectan rebotes de CVP por encima de 50 cop/mL en pacientes previamente controlados desde el punto de vista virológico es muy variable en los diferentes estudios pero de todos ellos se deduce que es un problema frecuente en la práctica clínica que afecta a entre un 20-40 % de los pacientes con CVP indetectable.

Así, por ejemplo, García-Gascó y cols. publican datos retrospectivos de una cohorte madrileña, incluyendo a 2.720 pacientes en tratamiento con CVP por debajo de 50 cop/mL seguidos durante 8 años, y detectan rebotes de CVP entre 50 y 500 cop/mL en el 28,6% de los sujetos; dicho rebote se produce tras una mediana de 22,8 +/- 16 meses de CVP indetectable previa. No encuentran asociación entre la tasa de rebote de CVP y el sexo, la edad, la práctica de riesgo, el tipo de tratamiento o el tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH (46). Moore y cols, y Sklar y cols, en cohortes más pequeñas detectan cifras aún mayores, de 35% y 38,8% respectivamente (47, 48). En el estudio de Moore, además, demuestran que los rebotes de CVP (tanto transitorios como los fracasos) eran más frecuentes en los pacientes que habían recibido un mayor número de TAR previos y, lógicamente, en los que se había medido la CVP un mayor número de veces durante el seguimiento (47). Por último, un trabajo británico, diseñado para analizar los factores determinantes de fracaso virológico, encuentra que el 25,5% de los pacientes (354/1.386) virológicamente suprimidos presentan, a lo largo del primer año tras conseguir una CVP <50 cop/ml, un rebote, transitorio o no, de bajo nivel (entre 50 y 400 cop/mL) y que estos repuntes son más frecuentes en los pacientes con TAR no estándar (por ejemplo basado en 3 ITIAN), siendo los pacientes de menos riesgo los que llevan tratamiento basado en ITINN. Además, en el análisis univariante encuentran que los rebotes de CVP son más frecuentes, entre otros, entre los pacientes con CD4+ más bajos, CVP más alta al inicio del TAR y los que han modificado el TAR por toxicidad antes de conseguir una CVP indetectable (49).

#### 4.2.2. Historia natural de los rebrotes virológicos

Una de los aspectos que más le interesa al clínico es determinar, si una primera viremia detectable en un paciente previamente controlado, va a ser transitoria, va a confirmarse como detectable pero a un nivel bajo, o va a convertirse en un auténtico fracaso virológico.

La mayoría de las publicaciones coinciden en afirmar que las viremias detectables en un paciente con CVP previa inferior a 50 cop/mL suelen ser transitorias, es decir que en la siguiente determinación de CVP, ésta vuelve a ser indetectable. En el trabajo español publicado por García-Gascó y cols., el 70% de los 655 episodios de viremias detectables son transitorias, el 20% se confirman detectables pero entre 51 y 500 cop/mL (fracaso de bajo nivel) y el 10% constituyen auténticos fracasos virológicos (46). Otros trabajos calculan proporciones muy similares (48-50).

Otra pregunta más complicada de contestar es saber cuáles son los factores que determinan si una CVP detectable va a ser o no transitoria, o dicho de otra forma, si hay alguna forma de predecir si una CVP detectable va a confirmarse como fracaso. Esta es una de las principales cuestiones que intentan aclarar en el trabajo de García-Gascó, donde encuentran que el hecho de que el rebrote de CVP sea con un nivel superior a 120 cop/mL está asociado a un mayor riesgo de fracaso. No encuentran sin embargo diferencias en función de la edad, sexo, práctica de riesgo, CD4+ en el momento de la viremia detectable, tipo de TAR, tiempo desde el diagnóstico de VIH, tiempo previo con CVP indetectable ni adherencia al tratamiento (46). A la misma conclusión llegan en un estudio británico donde observan que de 42 pacientes con un rebrote de CVP por encima de 400 cop/mL, 51% se confirman como fracasos virológicos mientras que esto ocurre solo en 8% de los 112 pacientes con un rebrote menor de 200 cop/mL (47). Datos de una cohorte catalana publicados en 2016 confirman la misma hipótesis; en una cohorte de 300 pacientes con alguna CVP entre 25 y 1.000 cop/mL, demuestran que una CVP >200 cop/mL se asocia a un mayor riesgo de fracaso virológico, definido como 2 CVP consecutivas por encima de 200 cop/mL (51).

Sklar y cols., por su parte, encuentran en su cohorte que los pacientes con CVP detectable confirmada han recibido previamente un mayor número de fármacos antirretrovirales que los pacientes cuya CVP detectable es transitoria, no hallando diferencias en el resto de factores analizados (48).

Parece por lo tanto que el factor que más influye en que un rebrote de CVP se confirme como fracaso virológico es el valor de dicho rebrote de tal forma que a mayor CVP (principalmente a partir de 200 cop/mL) mayor riesgo de fracaso virológico.

Por todo ello, y sabiendo que el fracaso virológico con CVP >1.000 cop/mL está asociado invariablemente a un peor pronóstico clínico tal y como repasamos más adelante, sería de gran importancia saber contestar a las siguientes preguntas:

- ¿Cuáles son los pacientes con mayor riesgo de presentar rebotes de CVP por encima de 50 cop/mL partiendo de una CVP previa indetectable?
- ¿Qué factores (técnicos, basales del paciente y factores modificables) se asocian a dichos rebotes?
- ¿De qué depende que una CVP detectable se confirme, constituyendo un fracaso virológico, o sea transitoria?
- ¿Son los mismos factores los que están relacionados con las viremias transitorias que con las viremias que se confirman como fracaso?
- ¿Tienen los pacientes con viremias transitorias más riesgo de fracaso virológico?
- ¿Tienen los pacientes con viremias transitorias un peor pronóstico clínico?

A continuación repasaremos la principal bibliografía que hay referente a estas cuestiones y a lo largo de la tesis se intentará contestar a algunas de estas preguntas.

### **4.3. FRACASO VIROLÓGICO**

#### **4.3.1. Causas de fracaso virológico**

El fracaso virológico es una entidad muy investigada desde que aparecieron los primeros fármacos antirretrovirales y cuyas principales causas han sido muy estudiadas y pueden dividirse en tres grupos:

- Dependientes del virus: por existencia de mutaciones de resistencia basales o primarias a algunos de los fármacos que componen el TAR. Las cifras de infección reciente por virus resistentes varían entre un 7,7% y un 19,2% según el área geográfica y la época histórica; con los años la prevalencia de resistencias primarias presentó inicialmente una tendencia decreciente, habiéndose

estabilizado los últimos años (52, 53). En España, según datos procedentes de la CoRIS (Cohorte de la Red de Investigación en Sida), se ha estimado una prevalencia global de resistencias primarias a la transcriptasa y a la proteasa del 7,6%, siendo excepcional la transmisión de resistencias a la integrasa (54). En nuestro medio, desde el año 2007, las guías de práctica clínica recomiendan realizar un genotipo basal a todos los pacientes antes de iniciar TAR (55) por lo que las resistencias primarias, cuando existen, son habitualmente conocidas y tenidas en cuenta a la hora de diseñar un tratamiento. Por todo ello, la existencia de mutaciones basales no es actualmente una causa frecuente de fracaso virológico.

- Dependientes del fármaco: por potencia insuficiente (hecho muy infrecuente con los fármacos actuales) o por concentraciones plasmáticas insuficientes (problemas de malabsorción, errores de dosificación, interacciones medicamentosas o toma de la medicación con excesiva o insuficiente ingesta, en función de las características de cada fármaco).
- Dependientes del paciente: por una inadecuada adherencia al tratamiento. Actualmente es la causa más frecuente de fracaso virológico (56-58).

#### **4.3.2. Prevalencia y tasa de incidencia**

Al existir varias definiciones de fracaso virológico según las diferentes sociedades científicas, resulta difícil conocer la frecuencia exacta con que los pacientes VIH desarrollan fracaso virológico estando bajo TAR. Además, a menudo los estudios aportan datos de prevalencia pero no de incidencia, por lo que las cifras son difícilmente comparables si no se tiene en cuenta el tiempo de seguimiento de los pacientes. Lo que sí parece claro es la tendencia a la disminución de la frecuencia de fracaso virológico a lo largo de los años desde la llegada del TAR, gracias a la aparición de los nuevos fármacos, más potentes y mejor tolerados así como del cambio en el perfil de los pacientes (en los primeros años del TAR una mayor proporción de pacientes eran o habían sido UDVP, lo que tradicionalmente se ha asociado a un seguimiento más irregular y una peor adherencia al tratamiento).

En un análisis multicéntrico de 16 cohortes en EEUU y Canadá (NA-ACCORD), se

incluyeron 36.188 pacientes que iniciaron TAR entre 1996 y 2005, de los cuales 17.820 (49,2%) desarrollaron fracaso virológico definido como CVP >1.000 cop/mL más allá del tercer mes desde el inicio del tratamiento. De ellos, hay cambio de tratamiento e información disponible en 13.165, de los cuales 7.159 desarrollan un segundo fracaso virológico. El riesgo de un segundo fracaso disminuye de forma significativa desde 1996 (incidencia de 56 casos por 100 personas-año de seguimiento) hasta 2005 (16 casos por 100 personas-año) (59).

En otro estudio multicéntrico que incluía pacientes europeos y canadienses procedentes de 5 hospitales diferentes, se establecieron 3 diferentes estrategias para determinar la prevalencia de fracaso virológico, todas ellas utilizando como criterio de fracaso una CVP por encima de 500 cop/mL a los 6-12 meses del inicio del TAR. Siguiendo la tercera estrategia, que consistía en incluir solo a los pacientes que siguieran tomando tratamiento a los 6-12 meses y que tuvieran al menos una determinación de CVP en ese momento, establecieron una prevalencia global anual de fracaso de 14% (406/2.890), disminuyendo desde 22,8% para los pacientes que iniciaron tratamiento en 1996 hasta 8,2% para los que lo hicieron en el año 2002 (60).

Datos publicados en 2016 procedentes de una gran cohorte francesa de 81.738 pacientes demuestran una disminución de la prevalencia de fracaso virológico a lo largo de los años (definido como 2 CVP consecutivas >500 cop/mL o una única CVP >500 cop/mL seguida de cambio de TAR) desde un 61,5% en los años 1997-1998 hasta un 9,7% en los años 2009-2011 ( $p < 0,0001$ ) (61).

Respecto a cifras de incidencia, analizando únicamente a pacientes que, tras iniciar TAR entre 1996 y 2005, habían conseguido una CVP por debajo de 50 cop/mL, Geretti y cols. calcularon una tasa de fracaso virológico (definido como una CVP confirmada por encima de 400 cop/mL o una única CVP >400/mL seguida de un cambio de TAR) de 2,3 casos por 100 personas-año de seguimiento en una cohorte de 1.386 pacientes (49).

Para finalizar con datos de nuestro medio, en España, la cohorte CoRis analiza la durabilidad y los motivos del primer cambio de tratamiento en pacientes que inician su primer TAR entre 2008 y 2010. De los 1.512 pacientes incluidos en el análisis con un seguimiento de 1.544 pacientes-año, el 27,4% cambian su primer tratamiento (tasa de cambio de 26,8 por 100 pacientes-año) y de ellos, el 13,5% lo hacen por fracaso virológico, definido como dos CVP consecutivas superiores a 50 cop/mL (62).

Por tanto, y aunque las cifras varíen mucho entre cohortes, lo que podemos afirmar sin lugar a dudas es que la prevalencia e incidencia de fracaso virológico han ido disminuyendo de forma muy clara a lo largo de los años paralelamente a la aparición de fármacos más eficaces y mejor tolerados.

#### **4.3.3. Factores asociados**

Diversos son los factores que se han relacionado con el fracaso virológico en los diferentes estudios. En una gran cohorte de pacientes procedentes de Europa y Canadá encontraron que la edad más joven, la práctica de riesgo diferente a las relaciones homosexuales entre hombres, el haber tenido SIDA, una CVP pre-tratamiento elevada y un tratamiento que contuviera saquinavir fueron factores que se relacionaron de forma significativa con el desarrollo de fracaso virológico (60).

Geretti y cols., en su cohorte de 1.386 pacientes ya mencionada, encontraron asociación entre el fracaso (definido como una CVP confirmada por encima de 400 cop/mL o una única CVP >400/mL seguida de un cambio de TAR) y el rebrote viral previo entre 50-400 cop/mL, el género femenino así como con el tratamiento basado en un IP potenciado (frente al tratamiento basado en ITINN) (49).

Delaugerre y cols., publican en 2016 datos procedentes de una gran cohorte francesa de 81.738 pacientes donde el inicio del TAR con una pauta basada en inhibidores de la integrasa o ITINN, en una época cronológica más reciente y hacerlo con un nivel mayor de CD4+ se asocian a un menor riesgo de fracaso virológico (61).

Otros factores que se han relacionado con el fracaso virológico son los siguientes: tratamientos subóptimos previos con mono o biterapias, el descenso inicial lento de la CVP, el abuso de sustancias, la patología psiquiátrica, la inasistencia a la consulta, los efectos secundarios del tratamiento, o la elevada CVP basal (63).

#### **4.3.4. Consecuencias del fracaso virológico**

Varios trabajos han demostrado que el fracaso virológico se asocia a un peor pronóstico clínico tanto por aumento de eventos SIDA como de eventos no SIDA con un consecuente aumento de mortalidad en estos pacientes. Así, en un estudio llevado a cabo en una cohorte danesa de 2.046 pacientes (8.898 personas-año de seguimiento), analizan la supervivencia a partir de que el paciente lleve 18 meses en TAR, en función de la proporción de tiempo entre los meses 6 y 18 en que el paciente presenta CVP

detectable. La probabilidad de supervivencia a los 72 meses (considerando el mes 0 el mes 18 de TAR) fue de 92,7% para los pacientes que tuvieron siempre una CVP <400 cop/ml entre los meses 6 y 18 de TAR; de 85,6% para los que tuvieron CVP detectable en algún momento y 76,1% para los que tuvieron CVP detectable durante todo el periodo comprendido entre los meses 6 y 18. Demuestran asimismo un mayor aumento de CD4+/ $\mu$ L en los pacientes que se mantienen en todo con CVP por debajo de 400 cop/mL respecto a los otros dos grupos (42).

Otro trabajo publicado en 2014 analiza las tasas de incidencia de ingresos por eventos SIDA y no SIDA en un total de 7.812 pacientes procedentes de dos grandes cohortes, una brasileña (seguimiento de 11.802 pacientes-año, pacientes con acceso universal tanto al TAR como al sistema sanitario) y una francesa (seguimiento de 29.866 pacientes-año), seguidos entre los años 2000 y 2008. El 90% de los pacientes recibían TAR. A lo largo de los años, hay una clara tendencia decreciente tanto en la tasa de incidencia de los eventos SIDA como de los eventos no SIDA pasando los primeros de 6,2 a 4,3 por 100 personas-año ( $p < 0.01$ ) y los segundos de 21,1 a 14,9 por 100 personas-año ( $p < 0.01$ ). Pero además, ajustando las tasas de incidencia en función de la CVP de VIH, demuestran un riesgo aumentado tanto de muerte como de eventos SIDA y no SIDA en pacientes con CVP elevada respecto a los que tiene una CVP por debajo de 400 cop/mL. Para mortalidad, esa diferencia únicamente es significativa para pacientes con CVP >100.000 cop/mL respecto a CVP <400 cop/mL; sin embargo, para eventos SIDA y no SIDA se demuestra un riesgo aumentado para pacientes en cualquiera de los estratos de CVP siempre que sea detectable: con CVP >100.000 (IR 4,39 y 2,61 para eventos SIDA y no SIDA respectivamente), pero también con CVP 10.001-100.000 cop/mL (IR 2,3 y 1,76), CVP 3.001-10.000 cop/mL (IR 1,6 y 1,45) y CVP 401-3.000 cop/mL (IR 1,58 y 1,3). Desglosando los eventos no SIDA, se mantiene el riesgo aumentado de todos ellos (infecciones bacterianas, virales, parasitarias, patología psiquiátrica, hepática, neurológica) excepto de los eventos cardiovasculares, en pacientes con CVP elevada (64).

Además, mantener un tratamiento que está fracasando conlleva un elevado riesgo de ir acumulando mutaciones. Así, en un estudio de EuroSida en 110 pacientes en fracaso definido como CVP >400 cop/mL (mediana de tiempo en fracaso en momento T0, 11 meses), se comparó el genotipo en momento T0 respecto al realizado al menos 6 meses más tarde (T1) con el mismo tratamiento. Se observó que, en T1, el número de

mutaciones asociadas a desarrollo de resistencia, según el listado de la IAS, aumentó en 1,96 respecto al genotipo en T0, lo que implicó la pérdida de actividad de 1,25 fármacos (41).

Un estudio realizado en un hospital de Carolina del Norte obtiene resultados similares, demostrando que un 60% de los 98 pacientes que incluye, acumulan al menos una mutación de resistencia durante una mediana de tiempo a riesgo de 9.3 meses (tiempo durante el cual mantienen viremias detectables sin cambio de tratamiento) (65).

Estos datos indican que está indicado un cambio de TAR en pacientes que están fracasando, independientemente de su situación clínica e inmunológica. Además, conviene no demorar dicho cambio si tenemos en cuenta los resultados del estudio publicado por Petersen y cols. en 2008 donde demuestran en 982 pacientes, un aumento de riesgo de muerte cuando se retrasa el cambio de tratamiento en el subgrupo de pacientes que fracasan con pautas sin IP como tercer fármaco, con un Hazard Ratio (HR) de 1,23 por cada 3 meses de retraso (43).

Por lo tanto, podemos concluir de todos esos estudios, que el fracaso virológico conlleva un riesgo aumentado de acúmulo de resistencias, de eventos SIDA y no SIDA, así como de mortalidad. Por ello es de vital importancia iniciar un tratamiento de rescate en un paciente que está fracasando a un TAR (siempre tras un estudio genotípico que ayude en la construcción de la pauta de rescate), y además, hacerlo lo antes posible.

Sin embargo, la mayoría de estos trabajos utiliza como punto de corte para definir fracaso virológico una CVP por encima de 400-500 cop/mL por lo que no podemos generalizar estas conclusiones a pacientes que presentan CVP detectables, aunque sean repetidas, pero de bajo nivel.

#### **4.4. FRACASO DE BAJO NIVEL**

Establecer conclusiones acerca de los factores de riesgo y el significado clínico del fracaso de bajo nivel se antoja complicado debido a una falta de definición estandarizada de dicho fracaso. Algunos trabajos utilizan el dintel de 1.000 cop/mL, mientras que otros hacen lo mismo con 200, 400 o 500 cop/mL. Además, a menudo se mezcla el concepto de fracaso de bajo nivel con el de “blips” (que implica que la CVP detectable sea transitoria) o con el de viremias de muy bajo nivel (por debajo de 50 cop/mL lo que, per se, no supone fracaso virológico).

#### 4.4.1. Prevalencia y tasa de incidencia

Además de la heterogeneidad en las definiciones de fracaso de bajo nivel, la mayoría de los trabajos que lo evalúan calculan la prevalencia y no la tasa de incidencia, lo que hace aún más difícil tener una visión precisa acerca de cuál es la verdadera magnitud del problema. Por ejemplo, Sungkanuparph y cols. realizan un estudio retrospectivo en el que incluyen todos los pacientes entre 1999 y 2003, con un seguimiento mínimo de un año, que acuden a consulta de forma regular y que han conseguido una CVP por debajo de 50 cop/mL a los 6 meses del inicio del TAR. De un total de 362 pacientes con una mediana de seguimiento de algo más de 30 meses, 78 (27,5%) presentan viremia persistente de bajo nivel (definida como CVP repetida entre 51 y 1.000 cop/mL). Dicha viremia ocurre tras una media de 22,6 meses desde el inicio del TAR, y tras una media de 18,8 meses desde que consiguen por primera vez una CVP indetectable tras inicio del tratamiento. La duración media de la viremia es de 6,4 meses y el valor medio de la CVP es de 258 +/- 139 cop/mL (66).

Cifras mucho menores encuentran en un trabajo publicado en 2008 en el que incluyen 1.386 pacientes alemanes y británicos con al menos un año de seguimiento tras conseguir por primera vez una CVP por debajo de 50 cop/mL, y que no tengan durante ese año ningún rebrote de CVP por encima de 400 cop/mL (49). De ellos, durante el primer año tras su primera CVP por debajo de 50 cop/mL, el 74,5% la mantiene por debajo de ese nivel, el 19,4% presenta un rebrote transitorio de CVP y el 6,1% presenta CVP persistente de bajo nivel entre 50 y 400 cop/mL (lo que resulta en una tasa de incidencia de fracaso de bajo nivel entre 50 y 400 cop/mL de 6,1 por 100 pacientes-año). La menor prevalencia respecto al estudio previamente mencionado (66) se debe por tanto a que excluyen los pacientes con viremias por encima de 400 cop/mL (tanto transitorias como persistentes) y que solo tiene en cuenta el primer año desde la primera CVP por debajo de 50 cop/mL.

Por último, y por mencionar otro estudio con un tamaño muestral considerable, en una cohorte de pacientes procedentes de hospitales suizos y alemanes, incluyen 2.055 pacientes que han alcanzado una CVP indetectable con TAR y los siguen durante una mediana de 17,7 meses. De ellos el 57,2% mantiene CVP por debajo de 50 cop/mL de forma mantenida mientras que 7,5% presentan fracaso de bajo nivel (50-500 cop/mL) y el 23,8% presentan únicamente una CVP detectable transitoria. Una vez más, el tiempo

limitado de seguimiento y el hecho de no incluir las CVP entre 500 y 1.000 cop/mL subestiman probablemente la prevalencia del fracaso de bajo nivel (50).

#### 4.4.2. Factores asociados

Hay pocos trabajos que analicen los factores de riesgo asociados únicamente al fracaso virológico de bajo nivel, de los cuales presentamos los principales.

Taiwo y cols. utilizan las cohortes procedentes de dos ensayos clínicos (n=1.754) y demuestran un riesgo (HR) 2,2 veces mayor (IC95% 1- 4,6) de viremia persistente entre 50 y 1.000 cop/mL en pacientes con CVP pre-tratamiento superior a 1.000.000 de cop/mL. Asimismo, concluyen que por cada incremento de 50 CD4+/ $\mu$ L en el recuento pre-tratamiento de CD4+, el riesgo de viremia persistente de bajo nivel disminuye un 10% (HR 0,9, IC95% 0,8-1)(67). Esto es coherente con la idea de que una enfermedad más avanzada previa al inicio del TAR se asocia a una mayor diversidad de cuasi-especies de VIH y de una mayor cantidad de reservorios del virus (68). En este mismo trabajo demuestran también un riesgo aumentado de viremia persistente de bajo nivel entre el grupo de pacientes que reciben un IP/r (en este caso lopinavir potenciado con ritonavir) respecto a los que reciben efavirenz (HR 2,7, IC95% 1,4-5). Sin embargo hay que interpretar todos estos datos con cautela, ya que son pacientes procedentes de ensayos clínicos (ACTGA5142 y ACTGA5095) con los sesgos que esto acarrea, y además se incluyen como viremias persistentes de bajo nivel tanto los pacientes que presentan rebrote estando indetectables como los que mantienen CVP detectables de bajo nivel más allá de las 24 semanas tras inicio de TAR (es decir que tardan más de 24 semanas en estar por debajo de 50 cop/mL). No encuentran sin embargo relación con la raza, el sexo, la edad ni la adherencia al tratamiento.

Otro trabajo, publicado en 2014, compara las características de 71 pacientes con CVP persistente entre 20 y 250 cop/mL con las de un grupo control de 102 sujetos con CVP controlada (admiten en este grupo como máximo una única CVP por encima de 20 cop/mL). Encuentra en el análisis multivariante 6 factores asociados de forma independiente con la CVP persistente de bajo nivel: la CVP elevada previo al inicio del TAR - OR=3,52 (1,86-6,65) -, el reinicio del tratamiento tras su suspensión - OR=3,94 (1,70-9,16) -, el género masculino - OR=4,28 (1,4-13) -, un TAR basado en IPs - OR=2,9 (1,2-6,97) -, el poco tiempo de seguimiento como factor protector OR= 0,98 (0,97-0,99), y el tropismo CXCR5 - OR=2,53 (1,05-6,11) -(69).

Datos procedentes de una cohorte francesa de 317 pacientes demuestran asociación entre un cenit de CVP más alto, un menor tiempo en tratamiento y la detección previa de mutaciones de resistencia con el desarrollo de CVP persistente de bajo nivel entre 50 y 1.000 cop/mL (70).

Por último, datos recientemente publicados procedentes de la cohorte suiza con un seguimiento de 11 años, demuestran, según el análisis multivariante, que la mayor edad, el haberse incluido en el estudio más allá del año 2009 (probablemente relacionado con el cambio de técnica de detección de CVP), un nadir de CD4+ menor de 200 cel/ $\mu$ L, un TAR basado en 3 ITIAN y un menor tiempo en tratamiento están asociados de forma significativa al desarrollo de viremia persistente de bajo nivel (50-400 cop/mL) (71).

#### **4.4.3. Riesgo de fracaso virológico**

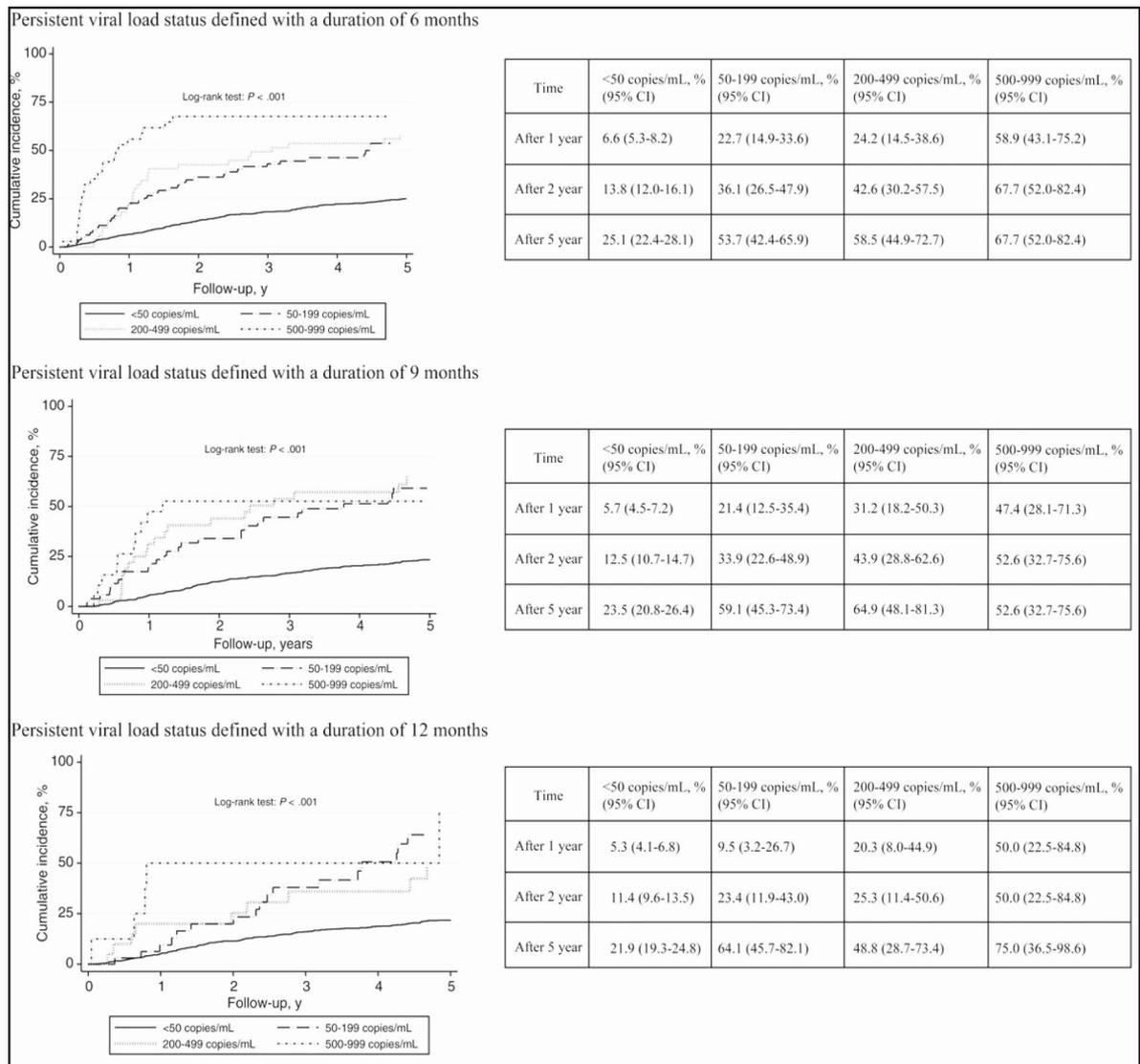
Aunque la metodología y las definiciones de fracaso de bajo nivel en los diferentes estudios es muy variable, cada vez hay más datos que demuestran que las CVP detectables mantenidas, aunque sean de bajo nivel, están asociadas a un mayor riesgo de verdadero fracaso virológico (rebrote de CVP por encima de 1.000 cop/mL), máxime cuando se mantienen por encima de 200 cop/mL.

Varios trabajos, algo antiguos, demuestran un riesgo aumentado de fracaso virológico en pacientes con CVP repetidamente positivas por debajo de 1.000 cop/mL: Greub y cols. encuentran un HR de 5,8 (4,26-7,9) de fracaso virológico en los pacientes con CVP repetida entre 50-500 (50) y datos muy similares encontramos en los estudios de Sungkanuparph (66) y Geretti (49).

Un trabajo canadiense más reciente, publicado en 2013, confirma esta misma asociación con una metodología algo compleja. Es un estudio observacional que recoge datos desde 1997 hasta la actualidad tanto de forma retrospectiva como prospectiva (la recogida de datos sigue en marcha). Seleccionan a todos aquellos pacientes que hayan recibido TAR durante un mínimo de un año y excluyen a los que nunca alcanzan CVP por debajo de 1.000 cop/mL y a los que presentan viremias detectables transitorias. Dividen así a los pacientes seleccionados en 4 grupos: (CVP por debajo de 50 cop/mL, CVP persistente entre 50-199 cop/mL, CVP persistente entre 200-499 cop/mL y CVP persistente entre 500-999 cop/mL) y calculan la duración de la viremia, de tal forma que si un paciente presenta CVP entre 500 y 999 cop/mL durante 12 meses se puede incluir en el modelo de 6, de 9 y de 12 meses; sin embargo si está 6 meses con CVP entre 50-

199 cop/mL y otros 6 entre 500-999 cop/mL solo se incluirá en el modelo de 6 meses, y se hará siempre en la categoría de mayor rango (500-999 cop/mL en este caso). Analizan mediante Kaplan-Meier la incidencia acumulada de fracaso virológico estratificada en función de cada uno de los cuatro grupos definidos y en 3 modelos diferentes (dependiendo de si la viremia dura 6, 9 o 12 meses). De esta forma incluyen 1.367 pacientes en el modelo de 6 meses, 1.290 en el de 9 meses y 1.228 pacientes en el modelo de 12 meses. Los resultados demuestran un riesgo aumentado de fracaso virológico estadísticamente significativo en los pacientes con viremias detectables persistentes en cualquiera de los 3 estratos y en los tres modelos (6-9-12 meses). Por ejemplo, de los 1.367 pacientes incluidos en el modelo de los 6 meses, la incidencia acumulada de fracaso virológico al año es de 6,6% en los que se mantienen con CVP indetectable, de 22,7% en los que mantienen durante 6 meses una CVP entre 50 y 199 cop/mL, de 24,2% en el grupo entre 200-499 cop/mL y de 58,9% en los pacientes con CVP entre 500 y 999 cop/mL mantenidas durante 6 meses. Resultados similares se repiten en los modelos de 9 y 12 meses tal y como se muestra en la figura 3. Posteriormente, los mismos autores realizan un modelo de Regresión de Cox en el que, tras ajustar por diferentes variables de confusión, encuentran una asociación estadísticamente significativa entre la persistencia de viremia de bajo nivel y el riesgo de fracaso virológico (HR 2,22 para CVP 50-199 cop/mL, HR 2,15 para CVP 200-499 cop/mL y HR 4,85 para CVP 500-999 cop/mL, todos ellos durante 6 meses, aunque los resultados son similares para 9 y 12 meses) (72).

Figura 3- Incidencia acumulada de fracaso virológico (CVP >1000 cop/mL) en función del nivel de viremia persistente y de la duración de la misma (72).



Sin embargo, a pesar de estos datos aparentemente concluyentes, sigue existiendo el debate actualmente sobre la importancia, en términos de fracaso virológico futuro, de las CVP persistentes de bajo nivel, sobre todo en lo que a CVP entre 50 y 199 cop/mL se refiere. De hecho, organismos tan influyentes como el DHSS o el ACTG siguen considerando fracaso virológico solo cuando la CVP supera las 200 cop/mL ya que consideran que cifras menores obedecen más a una variabilidad en la técnica (73-76).

Es lógico, por otra parte, pensar que no tenga la misma importancia un valor de CVP persistente que otro, es decir, que aunque sea por debajo de 1.000 cop/mL, el riesgo sea mayor a mayor cifra de CVP. Esta teoría vendría refrendada por datos recientemente publicados de la cohorte suiza de pacientes con infección por VIH, con un seguimiento de 11 años. En este trabajo retrospectivo incluyen 179 pacientes con al menos 3 CVP entre 21 y 400 cop/mL en un intervalo de tiempo superior a 8 semanas y los comparan con 5.389 controles con más de 3 CVP por debajo de 20 cop/mL durante un mínimo de 32 semanas sin cambios en el tratamiento. De esos 179 casos, solo hay datos virológicos disponibles a 48 semanas en 155 de ellos de los cuales: 102 (66%) persisten con CVP de bajo nivel, 34 (22%) vuelven a tener CVP por debajo de 20 cop/mL y 19 (12%) presentan fracaso virológico. Como factores predictores de fracaso virológico entre los pacientes con CVP persistente de bajo nivel, encuentran el fracaso virológico previo, el tratamiento subóptimo con IP no potenciado o únicamente con ITIAN y que la CVP persistentemente positiva fuera superior a 200 cop/mL. Sin embargo, si bien es verdad que la prevalencia de fracaso en el grupo de CVP 201-400 es casi el doble que en grupo de 50-200 cop/mL (22% frente a 12%), las cifras en este último grupo no son desdeñables y sobre todo, no se comparan con los controles que permanecen con CVP indetectable, por lo que no se puede concluir que la CVP repetida por debajo de 200 cop/mL esté exenta de riesgos (71).

También publicados en 2015, datos procedentes de un estudio multicéntrico con pacientes procedentes de Europa y Norteamérica, demuestran un riesgo de fracaso virológico (definido como 2 CVP consecutivas superiores a 500 cop/mL o una única pero seguida de cambio de TAR) en pacientes con CVP persistente entre 200 y 499 cop/mL (HR=3,97, IC95% 3,05-5,17) pero no en aquellos con CVP confirmada entre 50 y 199 cop/mL (77).

En definitiva, parece claro que el hecho de mantener una CVP persistente entre 200 y 1.000 cop/mL está asociado a un mayor riesgo de “verdadero” fracaso virológico

(>1.000 cop/mL) mientras que dicha asociación es más cuestionable cuando la CVP repetida de bajo nivel está por debajo de 200 cop/mL.

Reproducimos en la tabla 2 el resumen de trabajos que analizan la asociación entre viremia persistente de bajo nivel y riesgo de fracaso virológico, tal y como aparece en la revisión de Ryscavage publicada en 2014 (68).

Tabla 2- Resumen de los trabajos que analizan el riesgo de fracaso virológico en pacientes con viremia persistente de bajo nivel (68)

Study, type, study, authors, yr (reference)	No. with LLV/ total no. in the study (%) <sup>a</sup>	Study period	Follow-up	Definitions <sup>b</sup>	Risk of virologic failure (compared with viral suppression)? <sup>c</sup>	
					Yes/no	Details
<b>Persistent low-level viremia</b>						
Greub et al., 2002 (5)	155/2,055 (7.5)	1998–1999	17.7 mo	LLV, “bump,” two consecutive 51–500 cpm; failure, > 500 cpm	Yes	HR bump, 5.80 (95% CI, 4.26–7.90; <i>P</i> < 0.0001)
Karlsson et al., 2004 (73)	18/46 (39)	1999–2003	27 mo	LLV, > 50% of measurements < 1,000 cpm; failure, > 1,000 cpm	Yes	56% vs 0% ( <i>P</i> = 0.002)
Sungkanuparph et al., 2006 (46)	78/362 (27.5)	1996–2005	29.5 mo	LLV, 51–1,000 cpm for ≥ 3 mo; failure, 2 consecutive > 1,000 cpm	Yes	39.7% vs 9.2% ( <i>P</i> < 0.001)
Geretti et al., 2008 (4)	85/1,386 (6)	2000–2010	2.2 yr	LLV, 50–400 cpm for ≥ 2 consecutive measurements; failure, 2 consecutive > 400 cpm or > 400 x 1 and ARV change	Yes	14% vs 5% (95% CI, 2.29–7.73)
Boillat-Blanco et al., 2012 (57)	179 vs 5,389 controls (HIV RNA < 20 cpm)	1999–2012	48 wk	LLV, 21–400 cpm ≥ for 3 measurements in a row; controls, 3 consecutive measurements < 20 cpm; failure, > 400 cpm	Yes	12% vs 0% among those with pVL 21–49 cpm
Laprise et al., 2013 (78)	165/1,357 (12)		5 yr	LLV, > 1 pVL 50–999 for ≥ 6, 9, or 12 mo; failure, > 1,000 cpm	Yes	Compared to viral suppression (failure rate of 6.6%); pLLV, 50–199 cpm for ≥ 6 mo, 22.7% (95% CI, 14.9–33.6); pLLV, 201–499 cpm for ≥ 6 mo, 24.2% (95% CI, 14.5–38.6); pLLV, 500–999 cpm for ≥ 12 mo, 58.9% (95% CI, 43.1–75.2)

*a* LLV, low-level viremia.

*b* cpm, copies per ml; pVL, plasma viral load.

*c* RR, relative risk; CI, confidence interval; HR, hazard ratio;

NS, not significant; pLLV, persistent low-level viremia.

*f* NA, not available.

#### 4.4.4. Riesgo de acúmulo de mutaciones

Diversos estudios han demostrado que una CVP mantenida, aunque sea por debajo de 1.000 cop/mL, se asocia a un acúmulo de mutaciones, aunque, claro está, esto ocurre con más facilidad cuando el TAR es, o bien subóptimo, o está compuesto por fármacos con barrera genética baja.

El estudio con mayor tamaño muestral que ha evaluado este aspecto es uno británico publicado en 2010. Analizan los test de resistencias de todos los pacientes que inician TAR entre 1999 y 2006 y que tengan un valor de CVP en un intervalo entre 2 semanas antes y cuatro semanas después del test de resistencias. De los 7.861 test de resistencias incluidos (de un total de 3.791 pacientes), 1.001 de ellos se hacen con una CVP menor de 1.000 cop/mL. Encuentran al menos una mutación de resistencia en el 60% de los genotipos realizados con CVP menor de 300 cop/mL y en el 72 % de los que se hacen con una CVP de entre 300 y 999 cop/mL (78). Esta alta tasa de resistencias puede explicarse en parte porque hasta un 25,2% de los pacientes llevaba tratamiento “no óptimo” basado en IP no potenciado o solo en ITIAN. Además, hay que tener en cuenta que este estudio es meramente transversal y no tiene en cuenta si las mutaciones son de nueva aparición o no, ni cuánto tiempo lleva el paciente en fracaso de bajo nivel.

En la misma línea que el anterior pero más reciente, un trabajo publicado en 2014 analiza 4.915 test de resistencia en 2.492 pacientes realizados con CVP menores de 1.000 cop/mL. Analizan el subgrupo de 196 pacientes sin resistencias en el genotipo basal y que, estando en su primera línea de TAR y habiendo conseguido una CVP indetectable, hacen un rebrote confirmado de CVP por debajo de 1.000 cop/mL. De los 196 pacientes, el 19% desarrollan alguna mutación que confiere resistencia a algún fármaco antirretroviral (siendo los más frecuentes los ITIAN y los ITINN). Solo dos pacientes desarrollan resistencia a algún IP a pesar de que el 67% de ellos lo recibía como tratamiento (79).

En un estudio con mucha menor población pero también observacional, Delauguerre y cols. estudian las características clínicas y virológicas de pacientes con viremias de bajo nivel comparando el genotipo al principio y al final del periodo de la viremia. Para ello incluyen pacientes con al menos 3 CVP entre 50 y 500 cop/mL en un periodo superior a 6 meses sin cambios de TAR en ese intervalo de tiempo. De los 48 pacientes incluidos, solo consiguen genotipo inicial y final en 37, de los cuales 11 adquieren al menos una mutación de resistencia durante el periodo de viremia detectable de bajo

nivel (6 pacientes acumulan mutaciones a ITIAN, 4 a IPs, 2 a raltegravir y 1 solo a ITINN). Hay que tener en cuenta que el 92% de los pacientes incluidos tenían historia de fracaso virológico previo y que la mediana de fármacos con resistencia demostrada pasa de 4,5 al inicio del periodo de viremia de bajo nivel a 6 al final del periodo (80).

De la misma forma, con datos procedentes de 2 ensayos clínicos, Taiwo y cols. demuestran la aparición de nuevas mutaciones de resistencia durante los periodos de viremias de bajo nivel (50-1.000 cop/mL) en 37% de los 54 pacientes evaluados. Además, como es lógico, demuestran mayor riesgo de acúmulo de mutaciones a mayor CVP, aunque todas sean viremias menores de 1.000 cop/mL (67).

En resumen, aunque los trabajos publicados son habitualmente de un tamaño muestral reducido, hay indicios que sugieren que los pacientes que mantienen una CVP por debajo de 1.000 cop/mL tienen riesgo de seleccionar mutaciones de resistencia.

#### **4.5. REBROTOS TRANSITORIOS DE VIREMIA O “BLIPS”**

##### **4.5.1. Prevalencia y tasa de incidencia**

La prevalencia de “blips” descrita en la literatura es muy variable, entre un 11 y un 40% y depende mucho de la definición exacta de “blip” empleada según los diferentes estudios y guías de práctica clínica (entre 50 y 400 cop/mL, 50 y 500 cop/mL o 50 y 1.000 cop/mL, intervalo de tiempo inferior a 4 o a 8 semanas, algunos incluyen cualquier valor de CVP detectable siempre que sea transitoria...)(68). Además, lógicamente, la probabilidad de presentar una CVP detectable estando con CVP previa indetectable es mayor cuantas más CVP se miden y por tanto cuanto mayor es el tiempo de seguimiento. Sin embargo la tasa de incidencia, que tiene en cuenta el tiempo de seguimiento (el tiempo “a riesgo” de tener CVP detectable) no es un dato que se aporte con frecuencia en los trabajos publicados. De todas formas, al igual que pasa con la prevalencia, también varía mucho entre unas cohortes y otras (entre 11 y 50 “blips” por 100 personas-año de seguimiento según las cohortes)(48, 81-83).

En una de las mayores cohortes que incluye 3.550 pacientes con una media de seguimiento de 2,7 años encuentran una prevalencia de “blips” de 21% y una tasa de 11 por 100 pacientes-año de seguimiento. Además, el 85% de los episodios son con CVP bajas de entre 50 y 199 cop/mL (82).

Un estudio muy reciente compara la frecuencia y el pronóstico desde el punto de vista virológico de 2 grupos de pacientes muy diferentes: 2.597 de ellos proceden de la cohorte australiana, y los restantes 2.521 de varios países asiáticos, con un nivel socioeconómico notablemente menor. Encuentran una prevalencia global de “blips” de 18%, 21% en el grupo australiano y 11% en el asiático. En cuanto a la tasa de incidencia, es mayor en Australia (50,3 “blips” por 1.000 personas-año de seguimiento, IC95% 46,7-54,1) respecto a los países asiáticos (31,7 “blips” por 1000 habitantes-año, IC95% 27,4-36,6), aunque en ambos casos es baja respecto a otras cohortes. Sin embargo teniendo en cuenta el número total de determinaciones de CVP ambos grupos obtienen valores similares (1,47% del total de determinaciones de CVP son “blips” en el grupo australiano y 1,64% de ellas en el grupo asiático) por lo que las diferencias en las tasas de incidencia pueden deberse precisamente a eso, a que en Australia se mide con mayor frecuencia la CVP (83).

#### **4.5.2. Factores asociados**

No hay muchos estudios que hayan evaluado los factores de riesgo asociados al desarrollo de “blips”, al menos diferenciándolos bien de los episodios de viremias persistentes de bajo nivel que hemos comentado en el apartado anterior. Sklar y cols. no encontraron diferencias en la práctica de riesgo, sexo, edad, raza, nivel educativo, tipo de TAR, CD4+ y CVP basales, o ser o no *naïve* a tratamiento antirretroviral entre los pacientes que desarrollan “blips” respecto a los que no lo hacen (48).

Sin embargo, en un exhaustivo trabajo ya mencionado, publicado en 2012 por un grupo canadiense, analizan en una cohorte de 3.550 pacientes los factores de riesgo asociados al desarrollo de “blips” ajustándolo por la tasa media anual de medición de CVP. La tabla 3 resume tanto el análisis univariante como el multivariante. Encuentran en el análisis univariante una asociación entre la técnica utilizada, el tratamiento con IPs, el ser “hombre que tiene sexo con hombres” (HSH), el diagnóstico de SIDA, los CD4+ basales bajos y la CVP basal elevada con el desarrollo de “blips”. En el análisis multivariante, únicamente la CVP basal superior a 100.000 cop/mL (con un Riesgo Relativo -RR- de 1,41; IC95% 1,22-1,62;  $p < 0,0001$ ), el tratamiento con IPs (1,35; IC95% 1,15-1,58;  $p < 0,001$ ) y la técnica utilizada para determinar la CVP (siendo la técnica Amplicor® un factor protector respecto a la técnica b-DNA de amplificación de la señal con un RR=0,69; IC95% 0,55-0,88;  $p < 0,01$ ) demuestran estar asociados con el

desarrollo de viremias detectables transitorias (82). Smit y cols. ya habían sugerido en 2009 una menor incidencia de “blips” con la técnica Amplicor® de PCR convencional, pero en este caso respecto a la técnica Taqman® de PCR a tiempo real (84).

Tabla 3- Modelo binomial negativo que analiza los factores de riesgo asociados a un mayor número de “blips” (82).

Covariate <sup>b</sup>	Unadjusted analysis <sup>a</sup>		Adjusted analysis	
	RR (95% CI)	P Value	RR (95% CI)	P Value
Age (per 10 years)	1.05 (.97–1.12)	.21	1.04 (.97–1.12)	.27
Male	0.83 (.68–1.02)	.07	0.91 (.74–1.11)	.33
Caucasian	1.11 (.89–1.38)	.34		
Risk factor				
MSM	1.30 (1.11–1.53)	<.01		
IDU	1.04 (.83–1.29)	.75		
Region				
Ontario	1.88 (1.63–2.17)	.0001	1.48 (1.17–1.87)	<.01
British Columbia/Quebec	1		1	
Type of cART				
Boosted PI-based	1.43 (1.22–1.67)	<.0001	1.35 (1.15–1.58)	<.001
Single PI-based	1.22 (.96–1.55)	.11	1.15 (.90–1.46)	.27
Other	1.37 (1.05–1.78)	.02	1.36 (1.05–1.75)	.02
NNRTI-based	1		1	
Year of cART initiation				
Prior to 2001	0.90 (.71–1.14)	.37	1.08 (.85–1.38)	.53
2001–2004	1.06 (.88–1.27)	.53	1.15 (.96–1.38)	.14
After 2004	1		1	
First VL suppression after year 2005	1.09 (.90–1.33)	.37		
Hepatitis C coinfection	0.87 (.71–1.05)	.15		
Hepatitis B coinfection	0.86 (.71–1.06)	.16		
AIDS-defining illness	1.21 (1.00–1.45)	.05	1.11 (.92–1.34)	.27
CD4 count at cART initiation				
≥200 cells/μL	0.88	(.77–1.01)	.08	
CD4 (per 100 cells/μL)	0.94 (.90–.98)	<.01	0.97 (.92–1.01)	.16
VL at cART initiation				
≥10 <sup>5</sup> copies/mL	1.46 (1.27–1.68)	<.0001	1.41 (1.22–1.62)	<.0001
Log <sub>10</sub> copies/mL	1.23 (1.13–1.34)	<.0001		
No. of HIV RNA tests per year				
≥3	0.36 (.28–.47)	<.0001	0.31 (.24–.40)	<.0001
3–≥4	0.52 (.42–.63)	<.0001	0.44 (.35–.54)	<.0001
4–≥6	0.59 (.49–.70)	<.0001	0.53 (.44–.64)	<.0001
<6	1		1	
Assay				
Ultrasensitive Amplicor assay	0.56 (.49–.65)	<.0001	0.69 (.55–.88)	<.01
bDNA	1		1	

Abbreviations: bDNA, branched DNA; cART, combination antiretroviral therapy; CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus; MSM, men who have sex with men; IDU, injection drug user; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; RR, rate ratio.

<sup>a</sup> All models were adjusted by number of HIV RNA tests per year.

<sup>b</sup> All covariate values were at the time of cART initiation.

Varios estudios han demostrado asimismo una relación entre el número de TAR previos y el desarrollo de “blips” (47, 81, 85). Por comentar otros factores de riesgo que se han relacionado con los “blips”, habría que mencionar los CD4+ basales por debajo de 200 cel/ $\mu$ L (81) y las prácticas sexuales no seguras (85).

Además, en un pequeño estudio francés publicado en 2005, incluyeron 43 pacientes con CVP por debajo de 50 cop/mL y compararon de forma retrospectiva el nivel de CVP basal determinado mediante una técnica ultrasensible en los pacientes que se mantenían por debajo de 50 cop/mL y en los que presentaban algún “blip”. Encontraron una CVP basal significativamente mayor (7,5 cop/mL versus 3 cop/mL,  $p=0,008$ ) en el grupo de pacientes con “blips” (86).

#### 4.5.2.1. Relación de la adherencia con las viremias detectables transitorias

Mención aparte tiene el tema de la adherencia; si bien la mala adherencia al tratamiento siempre se ha mencionado como un factor clave en la aparición de “blips”, pocos trabajos lo han analizado en profundidad (principalmente por la dificultad que conlleva medir de una forma fiable la adherencia) y los que lo hacen encuentran a veces resultados contradictorios.

Los estudios M99-056 y M02-418 son dos ensayos clínicos abiertos, multicéntricos que evalúan la eficacia, seguridad y farmacocinética de lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) administrado una vez al día versus dos veces al día, en los dos casos asociado a dos ITIAN (estavudina -d4T- y lamivudina -3TC- en el primer estudio y tenofovir -TDF- y emtricitabina -FTC- en el segundo) en pacientes con infección por VIH-1 *naïves* a tratamiento antirretroviral. Se definió “blip” como una CVP entre 50 y 1.000 cop/mL precedida y seguida de una CVP por debajo de 50 cop/mL, y solo se tuvo en cuenta el primer “blip” en caso de pacientes con más de un episodio. La adherencia se midió mediante aparatos electrónicos de monitorización de adherencia que determinaban de forma binaria si cada día los pacientes recogían todas las dosis de fármaco prescritas. Encontraron que, de los 223 pacientes, el 26,9% presentaban “blips”, y en estos pacientes, existía una diferencia estadísticamente significativa entre el número de días que tomaban correctamente la medicación durante la semana previa al “blip” respecto al número de días con toma correcta de medicación durante otra semana sin “blip” pero en el mismo sujeto (5,5 días versus 6,2 días,  $p=0,007$ ) (87). Hay que tener en cuenta para interpretar estos resultados que proceden de ensayos clínicos, que a

menudo reflejan un escenario bien diferente al de la práctica clínica habitual (si bien es verdad que suelen incluir pacientes con mejor adherencia al tratamiento).

Datos similares, relativos también a pacientes en tratamiento con IPs, sugieren una asociación entre “blips” (esta vez definidos como CVP transitoria pero superior a 500 cop/mL) y mala adherencia demostrando niveles farmacológicos infraterapéuticos en el 50 % de los pacientes con “blips” (mientras que en pacientes sin “blips” esa proporción baja a un 26%) (88).

Sin embargo, en los escasos datos en pacientes bajo tratamiento con un ITINN no se ha podido demostrar la misma asociación; en un estudio retrospectivo de 43 pacientes que están con CVP por debajo de 50 cop/mL con un TAR basado en ITINN, miden los niveles farmacológicos de dicho ITINN encontrando niveles adecuados tanto antes, como durante y después del “blip” (86).

Por último, Miller y cols. tampoco encuentran relación entre el desarrollo de “blips” y una menor adherencia al tratamiento en una pequeña muestra de 28 sujetos donde comparan la adherencia (medida mediante un score basado fundamentalmente en registros electrónicos) de los sujetos con “blips” respecto a controles que se mantienen con CVP indetectable. Comparan también la adherencia durante el periodo del “blip” respecto a otro periodo con CVP indetectable del mismo sujeto que ha presentado la viremia transitoria, sin encontrar diferencias (89).

#### **4.5.3. Riesgo de fracaso virológico**

Actualmente, las guías de práctica clínica no recomiendan el cambio de tratamiento tras un rebrote transitorio de viremia o “blip” en un control rutinario, aunque se desconoce el valor real de dicho hallazgo (24). Diversos estudios se han llevado a cabo para analizar la asociación de las viremias detectables transitorias con un posterior fracaso virológico, con resultados contradictorios. Las características de estos trabajos y sus conclusiones vienen expuestas en la tabla 4, extraída de la revisión de Ryscavage y cols. (68). A continuación resumiremos los estudios más relevantes que apoyan la tanto la asociación con fracaso como la hipótesis contraria.

Tabla 4- Resumen de los trabajos que analizan el riesgo de fracaso virológico en pacientes con “blips” (68)

Study, type, study, authors, yr (reference)	No. with LLV/ total no. in the study (%) <sup>a</sup>	Study period	Follow-up	Definitions <sup>b</sup>	Risk of virologic failure (compared with viral suppression)? <sup>c</sup>	
					Yes/no	Details
<b>Viral blip</b>						
Havlin et al., 2001 (36)	29/101 (29)	1997-1998	84 wk	LLV, > 50 cpm with subsequent pVL < 50 cpm; failure, 2 consecutive pVL > 200 cpm	No	10.4% vs 13.8% (RR, 0.76; 95% CI, 0.29–1.72)
Sungkanuparph et al., 2005 (38)	128/380 (34)	1998-2003	23.5 mo	LLV, 50–1,000 cpm preceded and followed by < 50 cpm; failure, 2 consecutive > 1,000 cpm	No	HR, 1.75; 95% CI, 0.77–3.97; P = 0.183
Mira et al., 2002 (39)	37/330 (11)	1997-2000	144 wk	LLV, 51–1,000 cpm; failure, 2 consecutive pVL > 200 cpm	No	8.1% vs 16.9% (P = 0.25)
Sklar et al., 2002 (31)	122/448 (27)	1997-2000	69 wk	< 50, > 50, < 50 cpm; failure, “lasting viremia” low level, 50–400 cpm; high level, > 400	No	13.1% vs 16% (RR, 0.82; 95% CI, 0.49–1.38; P = NS)
Martinez et al., 2005 (37)	8/43 (19)	NA <sup>f</sup>	18 mo	LLV, pVL > 50 cpm preceded and followed by pVL < 50 cpm; failure, two consecutive plasma > 200	No	No episodes of virologic failure
Nettles et al., 2005 (33)	9/10 (90)	2003-2004	97.5 days	LLV, pVL 50 > cpm preceded and followed by pVL < 50 cpm	No	No episodes of virologic failure
Podsadecki et al., 2007 (40)	60/223 (27)	NA	22 mo	LLV, pVL 50–1,000 cpm preceded and followed by pVL < 50 cpm; failure, pVL > 50 x 2, > 200 x 2, > 1,000 x 2	No	P > 0.3 for all failure definitions
García-Gascó et al., 2008 (30)	779/2,720 (28.6)	1999-2006	NA	LLV, pVL 51–500 cpm; failure, pVL > 500 cpm	NR	9.1% of those with viral blips developed failure, but no comparison to undetectable pVL
Greub et al., 2002 (5)	155/2,055 (7.5)	1998-1999	17.7 mo	LLV “blip,” isolated pVL 51–500 cpm; failure, > 500 cpm	Yes	HR blip, 2.01 (95% CI, 1.51–2.91; P 0.0001 compared with viral suppression)
Easterbrook et al., 2002 (53)	22/767 (16)	1996-1998	27.9 mo	LLV, pVL ≥ 400 cpm followed by pVL < 400 cpm; failure, sustained pVL > 400 cpm	Yes	19.3% vs 7.7% (HR, 3.15; 95% CI, 1.72–5.77; P 0.001)
Masquelier et al., 2005 (54)	20/219 (9)	1998-1999	96 wk	LLV, pVL > 500 cpm after preceding pVL < 500 cpm; failure, sustained pVL > 500 cpm	Yes	25% vs 5% (P = 0.003)

<sup>a</sup> LLV, low-level viremia.

<sup>b</sup> cpm, copies per ml; pVL, plasma viral load.

<sup>c</sup> RR, relative risk; CI, confidence interval; HR, hazard ratio;

NS, not significant; pLLV, persistent low-level viremia.

<sup>f</sup> NA, not available.

El estudio con mayor tamaño muestral en el que demuestran que los “blips” no se asocian a un riesgo aumentado de fracaso virológico es uno muy reciente ya mencionado, en el que comparan la incidencia y el pronóstico desde el punto de vista virológico en 5.040 pacientes con un seguimiento medio de 3,2 años y procedentes de dos medios muy diferentes (Australia y países asiáticos en vías de desarrollo). No encuentran asociación entre “blip” y fracaso virológico, ni siquiera hay una mayor prevalencia de fracaso entre aquellos que presentan varios “blips” respecto a los que se mantienen con CVP indetectable. Tampoco ven diferencias en función de la magnitud del “blip” diferenciando entre si está entre 50-1.000 cop/mL, 50-400 cop/mL o 50-200 cop/mL. Sin embargo, resaltan el hecho de que al 24% de los pacientes con viremias transitorias se les modifica el TAR (83). En la misma línea, en otra gran cohorte de 1.674 pacientes con un seguimiento de 36 meses encuentran un riesgo muy similar de fracaso en los pacientes con “blips” respecto a los que se mantienen con CVP indetectable (HR=1,12; IC95% 0,62-2,01) (90). Por último, un estudio retrospectivo con menos pacientes (n=380) y un seguimiento medio de 24 meses analiza el riesgo de fracaso de los pacientes con “blips” (respecto a los pacientes con CVP indetectable) comparando aquellos que reciben tratamiento con un IP con aquellos que llevan un ITINN, sin encontrar diferencias (81). Como característica común a estas tres publicaciones comentadas, cabe resaltar que en todas ellas se define “blip” como cualquier CVP transitoria por encima de 50 cop/mL en pacientes con CVP previa indetectable.

Por el contrario, otros trabajos apoyan la teoría de que un paciente que presenta uno o más “blips” tiene un riesgo aumentado de desarrollar un fracaso virológico en el futuro. Destacamos uno canadiense, publicado en 2012, en el que se analiza el riesgo de fracaso virológico en una cohorte de 3.550 pacientes con seguimiento medio de 2,7 años. Ajustando en el análisis multivariante por edad, práctica de riesgo, año de inicio de tratamiento, número de determinaciones anuales de CVP y técnica empleada, encuentran un riesgo mayor de fracaso en los pacientes con algún “blip” entre 500-999 cop/mL respecto a los pacientes sin “blips” (HR=2,70; IC95% 1,44-5,06, P<0,002). No encuentran sin embargo asociación entre los “blips” de menor magnitud (50-199 cop/mL; 200-499 cop/mL) y el riesgo de fracaso virológico (82). Otra cohorte de 765 pacientes confirma el riesgo de fracaso en pacientes con “blips” pero siempre que sean de una cierta magnitud, ya que incluye únicamente pacientes con rebrotes transitorios de

más de 400 cop/mL. En estos pacientes calculan un riesgo 3 veces mayor de fracaso, pero esta vez respecto a los pacientes que se mantienen por debajo de 400 cop/mL (HR=3,15; IC95% 1,72-5,77; P<0,001), por lo que estos resultados difícilmente se pueden comparar con los de otros trabajos (ya que incluyen en el mismo grupo los pacientes que se mantienen por debajo de 50 cop/mL con los que presentan un fracaso de bajo nivel con CVP repetidamente detectables entre 50 y 400 cop/mL) (91).

Recientemente se han publicado datos procedentes de la cohorte suiza con 4.094 pacientes. Definen “blip” como cualquier CVP transitoria entre 50 y 999 cop/mL y fracaso virológico como dos CVP consecutivas superiores a 50 cop/mL. Encuentran una relación directa entre la magnitud del “blip” y el riesgo de fracaso virológico; sin embargo, categorizando el valor del “blip”, únicamente encuentran una asociación estadísticamente significativa entre “blip” y fracaso cuando la viremia transitoria es superior a 500 cop/mL (92).

Por ello, teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, actualmente no hay datos suficientes para afirmar que cualquier viremia transitoria conlleva un mayor riesgo de fracaso virológico, aunque sí parece que dicho riesgo existe cuando los “blips” son CVP por encima de 500 cop/mL.

#### **4.5.4. Riesgo de acúmulo de mutaciones**

Respecto al riesgo de acumular mutaciones de resistencia por presentar viremias detectables transitorias, la literatura es escasa y poco concluyente, ya que suele tratarse de estudios con muestras muy pequeñas o del subanálisis de los pacientes con genotipo disponible de las grandes cohortes.

Cohen y cols. determinan el genotipo en 11 pacientes con un único episodio de “blip” (con una CVP media de 76 cop/mL) demostrando la aparición de mutaciones a la transcriptasa inversa en 8 de ellos, 6 de los cuales presentaban la M184, asociada a una resistencia de alto nivel tanto a la lamivudina como a la emtricitabina (93). Los resultados del genotipo de 16 pacientes que presentan “blips” estando en tratamiento con ITIAN e IPs de una cohorte francesa también demuestran acúmulo de mutaciones tanto a la transcriptasa inversa como a la proteasa en 4 de ellos (88).

Al contrario, Nettles y cols. realizan un seguimiento exhaustivo en 10 pacientes del hospital John Hopkins, en los cuales miden la CVP cada 2-3 días durante un periodo de 3-4 meses para definir la frecuencia, la duración y la magnitud de los “blips”, así como

su relación con las concentraciones de los fármacos y con el acúmulo de mutaciones de resistencia. Realizan un genotipo antes, durante y después de cada “blip” mediante un método ultrasensible, y no encuentran ninguna mutación nueva en ninguno de los 1.000 clones secuenciados. Tampoco encuentran relación con niveles infraterapéuticos de los fármacos ni con adherencia subóptima por lo que concluyen que la mayoría de los “blips” son resultado de una variabilidad biológica de los niveles de CVP en torno a 50 cop/mL más que a verdaderos rebotes de CVP con importancia clínica (94).

#### **4.6. VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL (<50 cop/mL)**

Por último, a medida que han ido mejorando las técnicas de cuantificación de viremia plasmática y que ha disminuido el umbral de detección del virus, se ha visto que pacientes que creíamos bien controlados, con CVP indetectable cuando la técnica solo detectaba CVP por encima de 50 cop/mL, tienen, de forma transitoria o no, viremias detectables pero por debajo de 50 cop/mL, que no cumplen por tanto criterios ni de “blips” ni de fracaso virológico según las definiciones clásicas.

##### **4.6.1. Prevalencia**

Las cifras de prevalencia de CVP de muy bajo nivel (por debajo de 50 cop/mL) son muy dispares entre diferentes cohortes y dependen en gran medida de la técnica de detección utilizada y del tiempo de seguimiento.

En una muestra de 1.181 pacientes con una media de seguimiento de 378 días, Maggiolo y cols. calculan que el 59,4% de los pacientes presentan a lo largo del seguimiento al menos una de las CVP entre 1 y 49 cop/mL (95). En otro trabajo italiano más reciente que incluye 1.055 pacientes calculan sin embargo una prevalencia de 18% de CVP inferior a 20 cop/mL y de 8% para viremias entre 20 y 49 cop/mL (96). Sin embargo, en una cohorte francesa de 656 pacientes que siguen durante 14 meses la prevalencia baja hasta un 5.8%; ninguno de los trabajos calculan tasas de incidencia (97).

##### **4.6.2. Factores asociados**

En cuanto a los posibles factores de riesgo asociados a la persistencia de una viremia residual de muy bajo nivel, cabe destacar un riguroso trabajo francés donde se

incluyen 1.392 pacientes con CVP por debajo de 50 cop/mL en los cuales se analizan las diferencias entre los que permanecen estrictamente indetectables (CVP<1 cop/mL) y los que presentan CVP entre 1 y 19 cop/mL así como entre 20 y 49 cop/mL. El tener una CVP cenit <100.000 cop/mL, unos CD4+ por debajo de 500/ $\mu$ L, un tiempo previo más prolongado con CVP por debajo de 50 cop/mL y el tratamiento con ITINAN son los factores que demuestran estar asociados a una CVP estrictamente indetectable (98).

Dicha asociación entre tratamiento con ITINAN y CVP estrictamente indetectable (OR 1,45; IC95% 1,03-2,04 en el trabajo francés) se ha conseguido demostrar también en otros estudios de menor tamaño muestral que analizaban las diferencias entre pacientes con CVP indetectable y pacientes con CVP detectable pero inferior a 50 cop/mL (95, 99-101). Algunos trabajos demuestran además que dentro de los ITINAN, la nevirapina se asocia con mayor probabilidad a una CVP indetectable que el efavirenz (100, 102). Llama la atención sin embargo que, en el caso de los “blips” o los fracasos de bajo nivel por encima de 50 cop/mL, no se haya podido demostrar ninguna relación concluyente entre tipo de TAR y CVP indetectable permanente. Otros factores que se han relacionado con mantener una CVP indetectable respecto a una CVP detectable por debajo de 50 cop/mL es el subtipo B respecto a otros subtipos (103), un estadio A de los CDC o la ausencia de “blips” (97).

#### **4.6.3. Riesgo de fracaso virológico**

Muchos autores se han preguntado si esas viremias llamadas “residuales” podían predecir un fracaso virológico futuro, y para ello han utilizado a menudo técnicas experimentales capaces de detectar hasta 1 cop/mL, técnicas que no se utilizan en la práctica clínica habitual. Sin embargo, algunos resultados son muy significativos y deben alertarnos sobre el potencial riesgo de estas viremias de muy bajo nivel.

Por ejemplo, un estudio que incluye 1.247 pacientes y que, al contrario que la mayoría de los hasta ahora mencionados, tiene en cuenta la adherencia al tratamiento según registros de la farmacia hospitalaria, analiza el riesgo de rebrote virológico en los pacientes con CVP entre 40-49 cop/mL y con CVP entre 10-39 cop/mL, respecto a los que mantienen CVP indetectable (<10 cop/mL). Encuentran un riesgo aumentado en los dos grupos tanto de rebrote confirmado por encima de 50 cop/mL (HR=4,67; IC95% 2,91-7,47; p<0,0001 para el grupo CVP 40-49; HR=1,97; IC95% 1,25-3,11; p<0,0001 para el grupo CVP 10-39) como por encima de 400 cop/mL (HR=6,91; IC95% 2,90-

16,47;  $p < 0,0001$  para el grupo CVP 40-49; HR=2,88; IC95% 1,24-6,69;  $p < 0,0001$  para el grupo CVP 10-39) (44). Datos procedentes de dos cohortes italianas de 1.181 y 1.055 pacientes respectivamente apoyan esta misma teoría (95, 96), así como otros trabajos basados en muestras más reducidas (104).

Otras publicaciones sin embargo no logran demostrar este riesgo aumentado en los pacientes con viremias detectables de muy bajo nivel (97), si bien es verdad que esto puede ser debido a una falta de potencia de estos trabajos, por un escaso seguimiento o bien por una baja prevalencia del evento estudiado (fracaso virológico). Esto les ocurre por ejemplo al grupo italiano liderado por Gianotti, que publica en 2012 datos procedentes de su cohorte de 739 pacientes, donde no encuentran un mayor riesgo de rebrote de CVP por encima de 50 cop/mL en los pacientes con viremia detectable de muy bajo nivel (105). Sin embargo, ampliando el seguimiento de 12 a 30 meses consiguen demostrar ese aumento de riesgo ( $p = 0,007$ ), si bien es verdad que el número de eventos es extremadamente bajo tanto en el grupo con CVP por debajo de 1 cop/mL (4 rebrotes confirmados por encima de 50 cop/mL) como en el de 1-49 cop/mL (12 rebrotes) (106).

Por tanto, y aunque los resultados no son aún concluyentes, hay datos que sugieren una posible asociación entre CVP de muy bajo nivel y riesgo de fracaso virológico futuro.

## **5. CONSECUENCIAS DE UNA CVP DETECTABLE SOBRE LA INFLAMACIÓN Y LA MORBI-MORTALIDAD**

Como hemos comentado ya anteriormente, desde la aparición del TAR ha aumentado espectacularmente la supervivencia en los pacientes VIH, fundamentalmente por un descenso muy acusado de las infecciones oportunistas y de las enfermedades definitorias de SIDA. Sin embargo, se ha observado un incremento de algunas patologías, los llamados eventos no SIDA, (fundamentalmente cardiovasculares, neoplasias no definitorias de SIDA, nefropatía, deterioro neurológico, hepatopatía y osteoporosis), en pacientes con infección por VIH respecto a población general. Si bien queda claro que dichas patologías son más frecuentes en pacientes en fracaso virológico (43, 64), existen datos contradictorios sobre si el riesgo en pacientes con la infección

por VIH controlada y buena situación inmunológica es mayor o no respecto a la población general.

Mientras que algunos autores han demostrado una supervivencia similar en pacientes con infección por VIH bien controlada y asintomática respecto a población no infectada (14, 107), otros siguen propugnando que los eventos catalogados como no SIDA afectan más, y sobre todo más precozmente a la población infectada por VIH que a la población general (108, 109).

La principal teoría que intenta explicar este hecho habla de un “envejecimiento prematuro” de estos enfermos secundario a una activación inmune y una inflamación crónica provocada por la replicación del virus, y favorecida asimismo por una translocación bacteriana (110, 111).

La activación inmune ocurre por varios mecanismos patogénicos: por una parte, la infección aguda por VIH induce una intensa respuesta inmune celular, principalmente en los linfocitos CD8+, que persiste durante la infección crónica debido a la continua replicación del virus (bien sea en plasma bien sea en los denominados “reservorios”, como el sistema inmune asociado a mucosas o el sistema nervioso central). Por otra parte, algunas proteínas del propio virus son capaces de activar directamente a los linfocitos y macrófagos así como desencadenar la producción de citoquinas y quimiocinas pro-inflamatorias (TNF-alpha, IL-6, IL-1beta, etc.). La activación antigénica puede inducirse también por vías indirectas, como por activación de otros virus (Virus de *Epstein-Barr*, *Citomegalovirus*...).

Además, la masiva depleción de linfocitos CD4+, macrófagos y células dendríticas del tejido linfoide asociado a mucosas que produce el virus puede producir una pérdida de la “barrera inmunológica” en el intestino, cuya misión es la de impedir la translocación de la flora que habitualmente habita el tracto intestinal, confinando los patógenos a los ganglios linfáticos mesentéricos y a la lámina propia. Así, perdida esa función de barrera, se produce una translocación bacteriana que provoca una activación, mediante la estimulación de macrófagos y células dendríticas, de la respuesta inmune innata con la consecuente producción de más citoquinas pro-inflamatorias (112, 113).

Se ha demostrado en diversos estudios que muchos marcadores de inflamación están más elevados en pacientes con infección por VIH que en población general (114). Por otra parte, la elevación de ciertos marcadores de inflamación (PCR ultrasensible, IL-6,

D-dímero y CD14 soluble entre otros) se ha asociado en algunos trabajos con un aumento de mortalidad en pacientes con infección por VIH (115, 116).

Lo que sí parece claro y se ha demostrado en repetidas ocasiones es que, independientemente del nivel de CD4+, el mantener una CVP en plasma elevada se asocia a un mayor riesgo de eventos SIDA, no SIDA y a una mayor mortalidad. Esto es lo que demostraron Luz y cols. (64) en una publicación ya mencionada y también Mugavero y cols. en un estudio publicado en 2011. Estos últimos incluyeron en el análisis a 2.027 pacientes (mediana de 2,7 años de seguimiento, 6.579 personas-año) con los siguientes criterios de inclusión: inicio de TAR con al menos 3 fármacos que incluyeran o bien un IP o bien un ITINN entre 2000 y 2008, más de 24 semanas de seguimiento y al menos 2 mediciones de CVP tras inicio de TAR. Durante el seguimiento el 82% de las determinaciones de CVP estaban bajo el umbral de detección. Calculan un parámetro llamado “viremia copy-years” similar al que se utiliza para el consumo acumulado de tabaco, que intenta estimar el tiempo que cada paciente está con una determinada CVP a partir de la semana 24 desde inicio del TAR. Así, 10.000 copias-año equivale a estar durante un año con una CVP de 10.000 cop/mL. Calculan un HR de muerte de 1,81 (IC 95% 1,51-2,18) por cada incremento en un logaritmo de la CVP (117).

## **5.1. RELACIÓN ENTRE VIREMIAS DE BAJO NIVEL Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA**

Parece plausible pensar que, a mayor CVP, existe una mayor inflamación crónica y esto se traduce en un mayor número de eventos clínicos no SIDA e incluso mayor mortalidad. Sin embargo esta relación es difícil de establecer por la gran cantidad de factores de confusión, tanto dependientes del VIH como del propio estilo de vida (los pacientes con infección por VIH abusan con más frecuencia del alcohol, tabaco y otras sustancias tóxicas).

Por ejemplo, en una cohorte multicéntrica de los EEUU analizan los valores de PCR ultrasensible, IL-6 y fibrinógeno en función de la CVP pero ajustando a factores demográficos, de estilo de vida, relacionados con el VIH y por último, a cantidad de tejido adiposo. Aunque inicialmente los 3 marcadores parecen estar más elevados a mayor CVP, en los modelos ajustados no encuentran relación entre CVP y PCR, y la

relación entre IL-6 y fibrinógeno con la CVP solo se demuestra para pacientes con CVP superior a 10.000 cop/mL (118).

Muchos trabajos han intentado demostrar, con resultados a veces contradictorios, que no solo el fracaso virológico franco (CVP mantenidas por encima de 1.000 cop/mL), sino también el fracaso de bajo nivel, los “blips” o incluso las CVP detectables por debajo de 50 cop/mL están asociados a un mayor nivel de inflamación en el organismo. Por poner algunos ejemplos, en una cohorte danesa siguieron durante 24 meses de forma prospectiva a 101 pacientes en TAR con CVP inferior a 200 cop/mL, y compararon los niveles de DNA proviral y de diferentes subtipos celulares en aquellos que mantenían CVP indetectable (<20 cop/mL) en todo momento con los que en algún momento presentaban algún tipo de rebrote virológico. Encuentran mayores concentraciones de células CD8 activadas, células T memoria, y subtipos celulares CD8+CD38+ y CD8+HLA-DR+ en el grupo de pacientes con alguna viremia detectable respecto al otro grupo (119).

Otro trabajo incluye 122 pacientes en TAR estable, con CVP entre 1 y 500 cop/mL, demostrando una correlación positiva entre la CVP y la IL-6. Encuentran además correlación entre los valores de IL-6 y algunos marcadores de disfunción inmune (ratio CD4/CD8, nadir de CD4+ o nadir del ratio CD4/CD8) (120). Sin embargo, en el estudio de Eastburn antes mencionado, la relación de la CVP con IL-6 y con el fibrinógeno no se demuestra para CVP menores de 10.000 cop/mL (118).

Probablemente no tenga la misma trascendencia desde el punto de vista de activación inmune el mantenimiento de CVP detectable de bajo nivel o las viremias detectables transitorias. Es lo que intentaron estudiar en un pequeño trabajo de 46 pacientes en el que quisieron comparar la respuesta celular T CD8+–HIV específica y la activación de células T en pacientes virológicamente suprimidos respecto a pacientes con viremias detectables persistentes (siempre menores de 1.000 cop/mL) y a pacientes con viremias transitorias. Encontraron una mayor respuesta CD8-HIV específica en los dos grupos de pacientes con CVP detectable respecto al grupo con CVP indetectable, mientras que la activación de células T (definida por la co-expresión de CD38+ y HLA-DR) solo fue mayor en el grupo con viremia persistente (121).

Taiwo y cols. cuestionaron si los “blips” eran los causantes de la activación inmunológica o si la relación era en sentido inverso. Para eso analizaron por una parte la activación de células CD8+ (mediante expresión de CD38/HLA-DR) antes, durante y

tras un episodio de “blip” en 64 pacientes, no encontrando diferencias. Sin embargo, comparando la activación de células CD8+ en 123 pacientes con “blip” respecto a 629 controles con CVP indetectable mantenida, encuentran que una mayor activación de células CD8+ durante el periodo de CVP suprimida se asocia a un mayor riesgo de presentar un “blip” en el futuro (OR=1,19; IC95% 1,01-1,41, P<0,05) (122).

Por último y por mencionar brevemente la posible relación entre viremia de bajo nivel y translocación bacteriana (que a su vez se relaciona con mayor inflamación) un estudio español reciente compara los niveles de DNA ribosómico 16-S –rDNA- en pacientes con CVP por debajo de 20 cop/mL (en 18% se detecta el rDNA) respecto a pacientes con CVP entre 20 y 200 cop/mL, de los cuales se detecta el rDNA en 46%, siendo la diferencia estadísticamente significativa (123).

Resumiendo, aunque hay datos preliminares que sugieren un mayor nivel de inflamación en el organismo en pacientes con viremias de bajo nivel, los datos son mucho menos concluyentes que en el caso de los pacientes con CVP mantenidas por encima de 1.000 cop/mL, y lo son aún menos cuando las CVP de bajo nivel son transitorias.

## **5.2. RELACIÓN ENTRE VIREMIAS DE BAJO NIVEL Y MORBI-MORTALIDAD**

Buscando un punto de vista más clínico, apenas existen estudios que analicen la relación de las viremias detectables de bajo nivel con la aparición de eventos clínicos. La mayoría de los trabajos que estudian el pronóstico de los pacientes con viremias detectables de bajo nivel, transitorias o no, lo analizan desde el punto de vista del riesgo de fracaso virológico.

En un trabajo publicado en 2012 por Zhang y cols., analizan el riesgo de desarrollo de eventos clínicos no SIDA (enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y progresión de fibrosis hepática) en función del tiempo que se mantenga el paciente con CVP por debajo de 50 cop/mL, entre 50 y 400 cop/mL, por encima de 400 cop/mL o sin TAR. En un segundo modelo analizan también el riesgo de eventos en función de la situación virológica en el último control (<50 cop/mL; 50-400 cop/mL; >400 cop/mL o sin tratamiento). Solo se incluyen pacientes que hayan conseguido una CVP indetectable en el primer año tras el inicio de tratamiento; el seguimiento comienza en

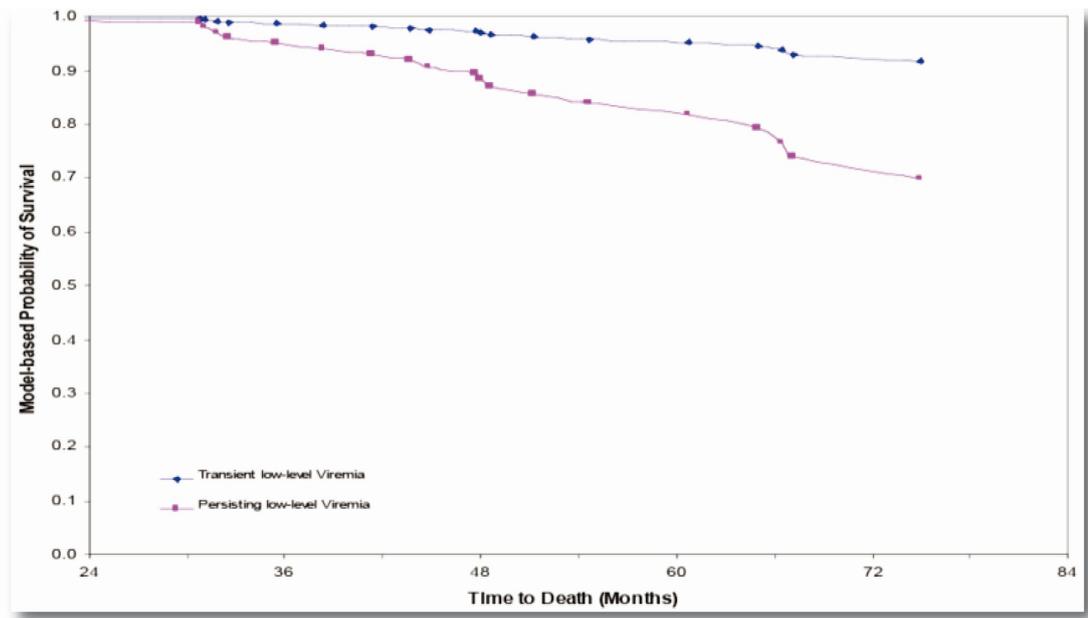
ese primer momento en que consiguen una CVP por debajo de 50 cop/mL y finaliza con la última determinación de CVP (en los pacientes que abandonan el TAR el seguimiento finaliza como muy tarde al año del abandono). Incluyen un total de 6.440 pacientes con un seguimiento de 24.603 pacientes-año, de los cuales el 88,5% del tiempo la CVP es inferior a 50 cop/mL. Globalmente, 102 pacientes sufren un evento cardiovascular, 70 una progresión de su hepatopatía y 54 un deterioro de función renal. En el análisis estadístico, tanto en el modelo que tiene en cuenta el tiempo acumulado con una determinada viremia como en el modelo que valora únicamente el último control, solo encuentran asociación entre la CVP por encima de 400 cop/mL y el riesgo de eventos cardiovasculares. No parece por tanto que las CVP por debajo de 400 cop/mL, incluso mantenidas, se asocien a un peor pronóstico clínico. No obstante, hay que tener en cuenta que el 75% de los episodios de viremia entre 50 y 400 cop/mL correspondían en este trabajo a viremias transitorias o “blips” (124).

Un evento no SIDA frecuente en los pacientes con infección por VIH, principalmente en los coinfectados por el virus de la hepatitis C, es la progresión de la hepatopatía crónica a una cirrosis hepática. Un trabajo recientemente publicado compara la progresión de la fibrosis en 288 pacientes coinfectados VIH/VHC en tratamiento antirretroviral y con CVP por debajo de 50 cop/mL con un índice APRI de fibrosis hepática menor de 1,5. Compara la evolución de la fibrosis en los pacientes que mantienen una CVP indetectable (<50 cop/mL) con aquellos que presentan algún “blip” (rebrote transitorio entre 50 y 1.000 cop/mL) y con los que presentan un rebrote de CVP (definido como una CVP repetida por encima de 50 cop/mL o una sola CVP por encima de 1.000 cop/mL). Encuentran una relación estadísticamente significativa entre el rebrote de CVP y la progresión de la fibrosis hepática (HR 2,3, IC 95% 1,1-4,7), relación que no se demuestra en el grupo de pacientes que hacen “blips” (HR 0,5; IC 95%, 0,2-1,1); si bien es cierto, que la muestra y el tiempo de seguimiento de los pacientes (media de 1,1 año) son probablemente insuficientes para descartar una mayor evolución de la fibrosis en pacientes que presentan “blips” (125).

Para analizar la mortalidad, en un trabajo presentado en la conferencia internacional de retrovirus (CROI) de 2010, dividen una cohorte canadiense de 1.674 pacientes en 4 grupos en función del tiempo que están con CVP detectables entre 50 y 1.000 cop/mL. Comparando el grupo de pacientes con viremia persistente (CVP entre 50 y 1.000 cop/mL durante 25-75% de los 24 meses de seguimiento) y el grupo con viremia

detectable transitoria (CVP entre 50 y 1.000 cop/mL durante un periodo menor al 25% de los 24 meses de seguimiento), encuentran un riesgo aumentado de mortalidad en el primer grupo (HR 4,25;IC 95% 1,41-12,82), tal y como muestra la figura 4 (90).

Figura 4- Probabilidad de supervivencia asociada con las viremias de bajo nivel, en función de si son persistentes o transitorias (90).



Para finalizar, los últimos datos publicados de una gran cohorte de 17.902 pacientes procedentes de Europa y Norteamérica no demuestran diferencias en las tasas de mortalidad ni de eventos SIDA entre el grupo de pacientes que mantiene una CVP indetectable y el grupo con fracaso de bajo nivel (CVP confirmada entre 50 y 499 cop/mL) (77).

En resumen, hay trabajos que sugieren que los pacientes en situación de fracaso de bajo nivel tiene un riesgo aumentado de tener eventos clínicos no SIDA e incluso una mayor mortalidad (sobre todo cuanto mayores sean las cifras de las CVP detectables), y esta relación no ha podido demostrarse hasta la fecha para pacientes con viremias detectables transitorias.

## **6. TEORÍAS ETIOPATOGÉNICAS SOBRE LAS VIREMIAS DE BAJO NIVEL (TRANSITORIAS O PERSISTENTES)**

Diferentes hipótesis han intentado explicar la etiopatogenia, tanto de los “blips”, como de las viremias de bajo o de muy bajo nivel sin que hoy en día se conozca con certeza cuál es su mecanismo.

### **6.1. CÉLULAS EN ESTADO LATENTE Y REPLICACIÓN EN RESERVORIOS VIRALES**

Dos principales mecanismos parecen estar implicados en la etiopatogenia de las viremias de bajo nivel: por un lado, existe una liberación periódica de virus procedentes de células infectadas previo al inicio de TAR que se encuentran en estado latente, es decir, que no producen virus, pero poseen la capacidad de hacerlo cuando se activan en determinadas circunstancias, por ejemplo por estimulación de algunos antígenos. Esto lleva a una activación inmune y a una expansión clonal de estas células. Esta teoría vendría refrendada por el hecho de que los niveles más bajos pre-tratamiento de DNA viral en células mononucleares periféricas se hayan relacionado con el mantenimiento de una CVP inferior a 1 cop/mL (126, 127).

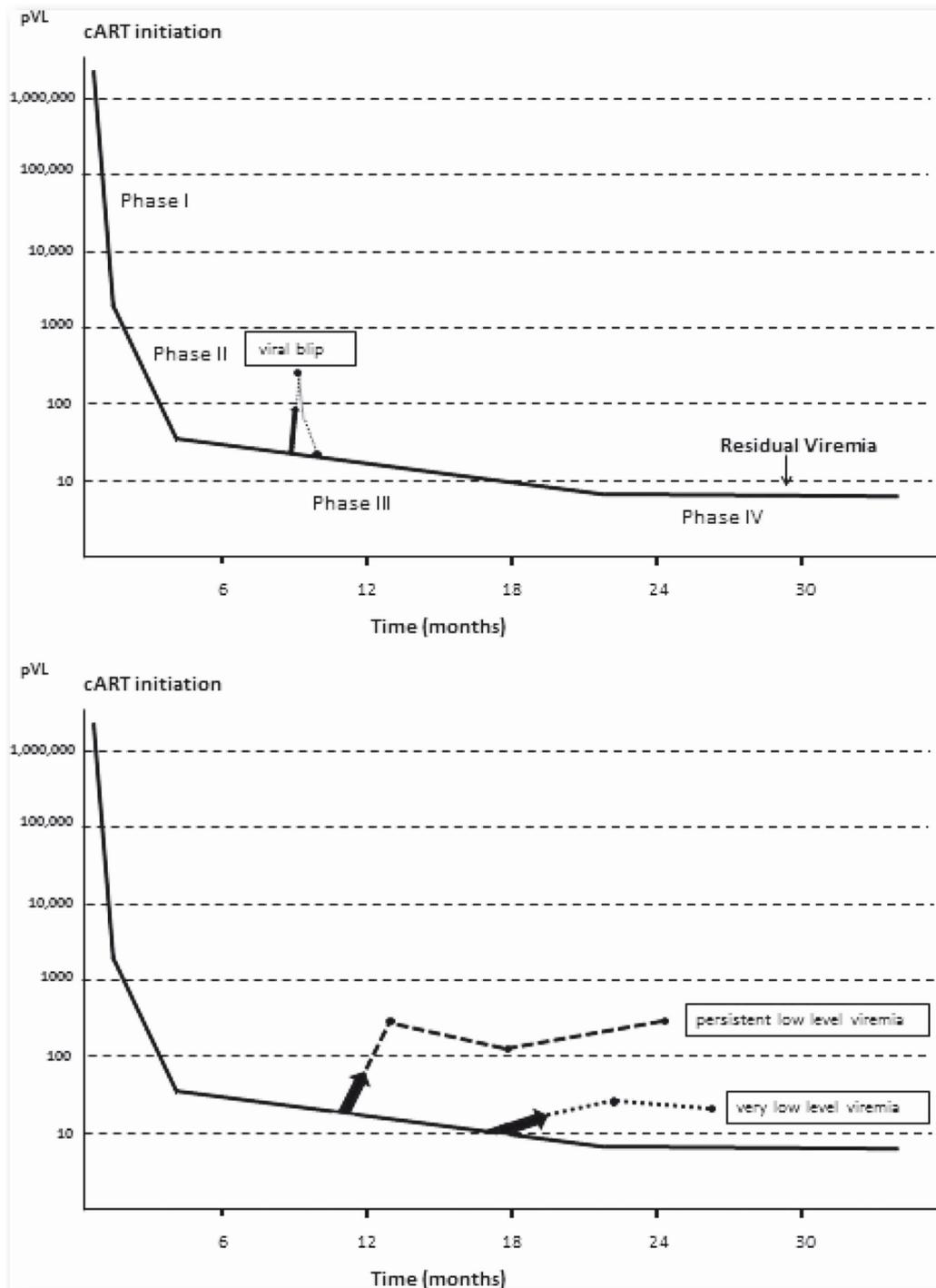
Por otro lado, se ha demostrado una replicación viral activa en los llamados “reservorios”, lugares del organismo donde los fármacos alcanzan concentraciones infraterapéuticas, constituidos principalmente por el sistema nervioso central, el aparato genitourinario y el sistema MALT (tejido linfoide asociado a mucosas, fundamentalmente a nivel intestinal). Por eso podemos encontrar en dichos reservorios una capacidad de replicación viral alta en pacientes que mantienen una CVP indetectable en plasma. Esta teoría la apoyan el hecho de que el virus rápidamente rebrote en cuanto se suspende el tratamiento (128, 129), la detección de RNA viral en las células (130, 131) y la evolución virológica de los virus a nivel de los reservorios (132). Además, la replicación viral persistente en los reservorios contribuye a repoblar el “pool” de células en estado latente por lo que los dos mecanismos explicados, lejos de ser mutuamente excluyentes se retroalimentarían (133).

En un trabajo realizado en niños que adquirieron la infección por VIH por transmisión vertical, con el objetivo de determinar el origen de las viremias de bajo

nivel en pacientes bajo TAR, comparan las secuencias genéticas de los virus detectados durante la viremia de bajo nivel con las procedentes de células mononucleares periféricas recogidas antes y durante el TAR. Con ello pretendían estimar la “antigüedad” del virus detectado durante la viremia de bajo nivel. El análisis filogenético reveló dos posibles orígenes de los virus detectados durante los rebrotes virales: en algunos casos los clones virales detectados parecían ser virus ancestrales procedentes de células infectadas desde hace mucho tiempo, probablemente desde antes del inicio del TAR. En otros casos, sin embargo, se demostraron diferencias respecto a las secuencias procedentes de las células mononucleadas, sugiriendo que los virus detectados durante el rebrote eran consecuencia de una replicación viral activa a pesar de un TAR supuestamente eficaz (CVP inferior a 50 cop/mL) (134).

En esta misma línea, Palmer y cols. seleccionan 40 pacientes procedentes de ensayo clínico con un seguimiento de 7 años, todos ellos con CVP inferior a 50 cop/mL en tratamiento con lopinavir potenciado con ritonavir, d4T y 3TC. Desarrollan un modelo para conocer el ritmo de descenso de CVP desde que se inicia el TAR, utilizando como técnica de detección de CVP una con un umbral de detección de hasta 1 cop/mL. Determinan que la cinética viral tiene 4 fases desde que se empieza el TAR (figura 5): una primera fase inicial de descenso brusco de CVP, seguida de una segunda fase con descenso un poco menos acusado hasta los 4-6 meses en que se alcanza la CVP por debajo de 50 cop/ml (135). Estas dos primeras fases ya se habían descrito previamente (136, 137). Sin embargo estos autores describen dos fases adicionales utilizando muestras de los pacientes entre la semana 60 y la 384 desde el inicio del TAR: una tercera fase en que la CVP sigue disminuyendo muy lenta pero progresivamente por debajo de las 50 cop/mL y otra cuarta en que se estabiliza y deja de disminuir (manteniéndose detectable aunque a un nivel muy bajo en la mayoría de los pacientes). En la tercera fase estaría implicada la replicación viral en las células infectadas en estado latente (138) mientras que en la cuarta, si bien estas células pueden estar de alguna manera implicadas, el hecho de que la CVP no disminuya va a favor de que dicha CVP provenga de la replicación constante en los llamados “reservorios” virales.

Figura 5-Fases de descenso de la CVP (68)



## 6.2. TÉCNICA DE DETERMINACIÓN DE LA CVP

Como ya se ha tratado en el apartado 3, existen diferentes técnicas para la determinación de CVP y el umbral de detección ha ido disminuyendo con los años a medida que han mejorado dichas técnicas. Varios trabajos han demostrado la variabilidad de las diferentes técnicas, lo que pudiera explicar, al menos en parte, los rebotes de CVP de bajo nivel que no tienen otra aparente explicación clínica.

Por ejemplo, algunos autores sugieren que la técnica de PCR en tiempo real Taqman® detecta con más frecuencia viremias por encima de 50 cop/mL que la técnica Amplicor® de PCR convencional, ambas de Roche® (75, 76). En efecto, Lima y cols., analizaron la frecuencia de viremias por encima de 50 cop/mL en 2 grupos de pacientes con el mismo tiempo de seguimiento, en función de si se utilizaba una u otra técnica. Todos los sujetos (n=3.580) tenían al menos 3 CVP por debajo de 50 cop/mL determinadas mediante Amplicor®, y en el primer grupo se comenzó a utilizar la técnica Taqman® mientras que en el otro se siguió usando Amplicor®. El 6,9% de los 1.806 pacientes del primer grupo presentaron una CVP por encima de 50 cop/mL frente al 3,6% de los 1.774 pacientes del segundo grupo. Los autores, sin embargo, no saben interpretar si se trata de una limitación de la nueva técnica o de una mejoría en la sensibilidad de la misma (75).

En una gran cohorte de 3.550 pacientes, Grennan y cols. demuestran tanto en el análisis univariante como en el multivariante que la técnica Cobas Amplicor (Roche®), basada en amplificación de la secuencia, está asociada a una menor tasa de “blips” que la técnica “branched-DNA assay”, basada en amplificación de la señal (RR= 0,69 (0,55–0,88),  $p < 0,01$  en el análisis multivariante)(82).

Utilizando únicamente técnicas más recientes, Briggs y cols., analizaron las CVP de 283 pacientes en los que la determinación se hizo, a lo largo de 3 años con 3 métodos diferentes (se utilizó cada técnica durante un año): HIV Taqman® versión 1 (Roche®), HIV Taqman® versión 2 (Roche®), y Real Time (Abbott®). Analizaron cuales de los rebotes de CVP en pacientes con TAR carecían de explicación y de relevancia clínica y encontraron que esto ocurría en el 93% de los casos con HIV Taqman® versión 2 (Roche®), en el 65% de los casos con HIV Taqman® versión 1 (Roche®), y solo en el 35% de los casos con la Real Time (Abbott®), en un periodo de tiempo muy similar para las tres técnicas (74).

En la misma línea, otros autores postulan que la variabilidad entre técnicas se acentúa con niveles bajos de CVP. En un trabajo belga publicado en 2012, analizan la variabilidad inter e intra-técnica de tres diferentes PCRs a tiempo real (Versant HIV-1 RNA 1.0 k-PCR® de Siemens®, Real Time ®de Abbott® y HIV Taqman® versión 2 Roche®) en muestras con CVP detectable pero inferior a 100 cop/mL. Encuentran que el método con mayor variabilidad inter-técnica es el HIV Taqman® versión 2 de Roche® (detecta en muestras de referencia, el 33% de las CVP por debajo de 100 cop/mL pero hasta el 83% de las CVP por debajo de 25 cop/mL). En cuanto a la variabilidad intra-técnica, cogen un total de 40 muestras con CVP detectable por debajo de 50 cop/mL e intentan confirmarla en otras 2 ocasiones utilizando la misma técnica; solo lo consiguen en aproximadamente la mitad de los casos (73).

Por último, unos autores británicos analizan en una cohorte de 1.037 pacientes la frecuencia y la magnitud de las viremias detectables transitorias por encima de 50 cop/mL en dos periodos consecutivos de 9 meses (en el primero utilizando la versión 1 de HIV Taqman® de Roche® y en el segundo la versión 2). Encuentran una frecuencia muy similar de “blips” (10,4% del total de pacientes y 4,4% del total de muestras para la versión 1, frente al 9,5% del total de pacientes y 4,5% del total de muestras para la versión 2). Sin embargo la magnitud del “blip” fue significativamente mayor para la versión más reciente (versión 2) con una media de 116 cop/mL respecto a la media de 78 cop/mL de la versión 1 ( $p < 0,002$ ) (139).

En resumen, la técnica de detección de CVP es un factor que influye en la aparición de rebrotes virológicos.

### **6.3. PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA**

Se ha demostrado también la influencia del procesamiento de la muestra, el transporte e incluso de los tipos de tubos utilizados en la extracción, en la aparición de viremias transitorias que no se explican desde un punto de vista clínico en un paciente estable y adherente al tratamiento. Por ejemplo, al comparar muestras recogidas en los clásicos tubos con anticoagulante EDTA respecto a las recogidas en tubos PPT (“plasma preparation tubes”), se comprobó una sobreestimación de la CVP en estos últimos, máxime si la centrifugación del plasma se realizaba antes de su transporte (debido a la detección de ácidos nucleicos de RNA del VIH procedentes de las células

sanguíneas) (140). De hecho, en una pequeña muestra de 56 pacientes virológicamente suprimidos, Stosor y cols. demostraron una mayor frecuencia de rebrotes de CVP en pacientes en el periodo en que se usaban los tubos PPT respecto al periodo en que se usaban los tubos con EDTA ( $p < 0,0001$ ) (141).

#### **6.4. INMUNIZACIONES-PROCESOS INFECCIOSOS**

Se ha sugerido también que la viremia puede aumentar transitoriamente durante los procesos infecciosos, así como de forma secundaria a las vacunaciones. Tanto unos como otros, mediante estimulación antigénica producirían una activación inmune de células infectadas en estado latente, tal y como hemos comentado anteriormente.

Esta teoría justificaría un aumento de episodios de viremia detectable en pacientes teóricamente controlados en los meses de invierno respecto a los meses de verano. En una cohorte de 4.447 pacientes (procedentes de Holanda y de otros países de Europa occidental) encuentran diferencias estadísticamente significativas aunque clínicamente poco relevantes: un 5,2% de los pacientes presentan rebrote de CVP entre octubre y marzo mientras que esto ocurre en el 4,6% entre abril y septiembre ( $p = 0,03$ ) (142).

#### **6.5. ADHERENCIA**

Aunque no se ha podido demostrar con certeza, una de las principales teorías que siempre ha pretendido explicar los rebrotes virológicos en pacientes controlados es la inadecuada adherencia al tratamiento. Esta adherencia incompleta en algunos pacientes no es lo suficientemente importante como para provocar, al menos en un primer tiempo un fracaso virológico, pero sí lo es para permitir una mayor replicación viral en los reservorios, con la consecuente liberación periódica de virus al plasma (87).

## 7. INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS FRENTE A LOS REBROTOS VIRALES

Diversos intentos terapéuticos se han probado con el objetivo de disminuir al máximo la replicación residual del virus y con ello intentar evitar cualquier tipo de rebrote virológico, incluso de muy bajo nivel. La mayoría han intentado la intensificación del tratamiento añadiendo otro fármaco antirretroviral a la triple terapia convencional. Havlir y cols. demostraron una rápida disminución de una mínima viremia residual al añadir abacavir en una pequeña muestra de solo 4 pacientes (127); Dinoso y cols. no obtuvieron éxito al intensificar el tratamiento con lopinavir, atazanavir (ambos potenciados con ritonavir) ni con efavirenz (143). McConnell y cols. sin embargo analizaron la eficacia de prescribir un tratamiento optimizado (basado en el genotipo acumulado y en la historia farmacológica) frente a continuar con el mismo TAR en un grupo de 92 pacientes en fracaso virológico de bajo nivel, demostrando una mayor proporción de pacientes con CVP < 20 cop/mL al año del cambio de tratamiento en el grupo de tratamiento optimizado (144). Probablemente el fármaco con el que más se ha intentado intensificar el tratamiento es el raltegravir con resultados dispares pero, en general, con poco éxito si bien todos los resultados proceden de trabajos con tamaño muestral muy pequeño (145-147).

Por último se han hecho intentos también con la asociación de inmunoglobulinas a la triple terapia antirretroviral demostrando una disminución tanto de la viremia residual a menos de 2 cop/ml como del reservorio de células en estado latente; sin embargo este efecto es transitorio y la viremia vuelve a valores basales a las 48-104 semanas del descenso inicial (148).

### **III- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y** **OBJETIVOS**



### **III- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS**

1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	77
2. HIPÓTESIS.....	78
3. OBJETIVOS.....	78



## 1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

De toda la información desglosada en las páginas previas derivan algunas conclusiones y muchas preguntas sin resolver. Parece claro que los rebrotes de CVP en pacientes previamente indetectables dependen de muchos factores, algunos de ellos dependientes de la persona, otros dependientes de la técnica y posiblemente otros factores ambientales cuya relación causal aún no se ha podido demostrar. Aunque la mayoría de estos rebrotes sean transitorios, deben alertarnos sobre la posibilidad de un posible fracaso futuro y de un eventual riesgo de acumular resistencias, sobre todo cuando dicho rebrote es con una CVP por encima de 400-500 cop/mL. Además, aunque no queda nada claro la relación de las viremias transitorias con el fracaso y el acúmulo de mutaciones, sí que parece evidente que es mejor permanecer con CVP indetectable en todo momento, y que en caso de presentar un rebrote de CVP, es mejor que ésta sea transitorio que no persistente, aunque sea de bajo nivel (49, 50)

Con todo ello, proponemos un estudio de cohortes retrospectivo para intentar resolver algunas de las cuestiones que quedan en el aire y analizar bien cuál es la situación en nuestra cohorte de pacientes. Nos proponemos cuantificar la magnitud del problema de las viremias detectables en nuestro medio en términos de prevalencia y de tasa de incidencia, analizar cuáles son los factores de riesgo asociados a los rebrotes de CVP en pacientes aparentemente bien controlados, focalizar nuestra atención en los pacientes que presentan repuntes transitorios de CVP y analizar si tienen o no un riesgo aumentado de fracaso virológico, además de evaluar su pronóstico clínico y terapéutico.

Para evitar mezclar poblaciones muy heterogéneas que pudieran restar validez a los resultados, quisimos centrarnos en los pacientes que mostraran una mínima regularidad en las consultas, con supuesta toma adecuada y continuada del tratamiento, dejando de lado al subgrupo de pacientes más irregulares (pacientes con evidente mala adherencia al tratamiento, con frecuentes abandonos del mismo o ausencias reiteradas a la consulta, cuya peor evolución y pronóstico, por otra parte, resulta, como ocurriría en cualquier otra patología, poco cuestionable).

Por último, la mejora en la técnica de detección de la CVP de VIH ha ido disminuyendo el umbral de detección hasta las 20 cop/mL, sin que haya cambiado en las actuales guías de tratamiento antirretroviral el objetivo de conseguir una CVP por debajo de 50 cop/mL con el TAR. Por ello, y aunque no forma parte de los objetivos

principales del presente estudio, nos proponemos estudiar al subgrupo de pacientes con CVP detectable de muy bajo nivel (20-49 cop/mL) y compararlo con el subgrupo de pacientes que se mantiene indetectable por debajo de 20 cop/L sin presentar “blips”: investigar qué factores se relacionan con una CVP de muy bajo nivel y analizar si dichas viremias entre 20 y 49 cop/mL se asocian a un mayor riesgo de fracaso virológico.

## **2. HIPÓTESIS**

- La detección de rebrotes virológicos por encima de 50 cop/mL en pacientes que reciben TAR y han alcanzado previamente una CVP indetectable es un problema frecuente en nuestra cohorte.
- Los pacientes que desarrollan viremias detectables por encima de 50 cop/mL tienen una peor adherencia al tratamiento que los que mantienen CVP indetectables de forma mantenida.
- La incidencia de viremias detectables no tiene una distribución temporal uniforme, siendo más frecuentes en épocas invernales.
- La presencia de viremias detectables transitorias se asocia a un mayor riesgo de fracaso virológico.

## **3. OBJETIVOS**

### Principales:

#### **a) Rebrotos virológicos por encima de 50 cop/mL en pacientes *naïves* que han conseguido una CVP indetectable en el primer año tras inicio del TAR:**

- Determinar la prevalencia y la tasa de incidencia global en nuestra cohorte.
- Determinar la tasa de incidencia de las viremias detectables en función de otros factores tales como el sexo o la práctica de riesgo.
- Describir los rebrotes virológicos (rango de valor, número de episodios por paciente...).

- Analizar la distribución temporal de las viremias detectables para ver si siguen un patrón estacional.
- Determinar los factores de riesgo asociados a la aparición de viremias detectables.
- Determinar con qué frecuencia los rebrotes virológicos se confirman como fracaso o son viremias transitorias y analizar si hay algún factor que permita predecir la probabilidad de que una viremia se confirme o no.

**b) Viremias transitorias o “blips”:**

- Determinar prevalencia y la tasa de incidencia global en nuestra cohorte.
- Determinar la tasa de incidencia de las viremias transitorias en función de otros factores tales como el sexo o la práctica de riesgo.
- Describir las viremias transitorias (rango de valor, número de episodios por paciente...).
- Analizar la distribución temporal de dichas viremias transitorias para ver si siguen un patrón estacional.
- Determinar los factores de riesgo asociados a la aparición de viremias detectables transitorias.
- Analizar el riesgo de fracaso virológico en los pacientes con alguna CVP detectable transitoria respecto a los que mantienen una CVP por debajo de 50 cop/mL de forma continuada, e investigar si existe algún factor predictor de dicho fracaso.

Secundarios:

- Determinar si los pacientes con viremias detectables transitorias tienen un mayor riesgo de ingresos hospitalarios, infecciones oportunistas, neoplasias, eventos cardiovasculares y mortalidad.
- Determinar si los pacientes con viremias detectables transitorias tienen más riesgo de cambio o suspensión de tratamiento o de pérdida inexplicada de seguimiento respecto a los que mantienen CVP indetectable de forma continuada.
- Determinar la prevalencia y tasa de incidencia de fracaso virológico en nuestra cohorte.
- Determinar qué proporción de pacientes que cumplen criterios de fracaso virológico precisan de cambio de TAR y cuántos vuelven a tener una CVP indetectable sin

cambio de tratamiento.

- Analizar la prevalencia, tasa de incidencia, los factores asociados y el riesgo de fracaso virológico en el caso de rebrotes de CVP de muy baja intensidad, entre 20 y 49 cop/mL, a partir de abril de 2009 (momento en que el umbral de detección en nuestro laboratorio disminuye a 20 cop/mL).
- Analizar la asociación entre las viremias de muy bajo nivel (20-49 cop/mL) y la detección ulterior de viremias transitorias por encima de 50 cop/mL.

## **IV- MATERIAL Y MÉTODOS**



## **IV- MATERIAL Y MÉTODOS**

1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	85
2. POBLACIÓN A ESTUDIO .....	85
3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL .....	86
4. DEFINICIÓN DE LOS PERIODOS DE ESTUDIO EN FUNCIÓN DE LOS DIFERENTES OBJETIVOS .....	87
5. VARIABLES ANALIZADAS .....	89
6. FUENTE DE DATOS .....	94
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	95



## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohortes observacional retrospectivo.

## 2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Los pacientes seleccionados proceden de una cohorte de unos 1.400 pacientes con infección por VIH seguidos en consultas externas del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Donostia. Dicha consulta da cobertura a una población aproximada de 700.000 habitantes correspondientes a la provincia de Gipuzkoa. Como se ha comentado con anterioridad, mediante el presente trabajo nos hemos querido centrar en un subgrupo de pacientes con un adecuado seguimiento y un buen control, al menos inicial, de la infección por VIH. Por ello, mediante algunos criterios de selección, hemos querido excluir a los pacientes con mala adherencia evidente y seguimiento irregular en las consultas.

Los pacientes deben cumplir todos los *criterios de inclusión*:

1. Pacientes con infección por VIH-1 que inician su primer TAR en las consultas externas del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Donostia.
2. El tratamiento de inicio debe ser un TAR plenamente activo, entendiendo como tal el compuesto por 3 fármacos de al menos dos familias diferentes, y en caso de los IPs, siempre potenciados con ritonavir.
3. Pacientes que consiguen una adecuada supresión virológica definida como la consecución de dos CVP por debajo de 50 cop/mL, la primera de ellas en los primeros 12 meses tras inicio del TAR.
4. Seguimiento mínimo de 18 meses tras la primera CVP por debajo de 50 cop/mL (se incluirán pacientes con seguimientos menores solo si la causa del final de seguimiento es su fallecimiento).
5. Tener al menos dos determinaciones anuales de CVP

Crterios de exclusión (cualquiera de los siguientes):

1. Pacientes en los que se cambia o se suspende el TAR por cualquier causa tras una primera y única CVP entre 50 y 1.000 cop/mL que no se confirma (con excepción de los pacientes en los que se cambia el tratamiento por detectarse una única viremia por encima de 200 cop/mL tras haberles simplificado el tratamiento a una pauta subóptima). Se define TAR subóptimo toda aquella pauta de tratamiento que no sea plenamente activa, es decir monoterapias, biterapias, tratamientos basados únicamente en ITIAN y tratamientos con IPs no potenciados con ritonavir.
2. Pacientes que suspenden el TAR durante más de un mes en los primeros 18 meses tras CVP indetectable.

### **3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL**

Uno de los objetivos principales del estudio es analizar el riesgo de fracaso virológico en pacientes con viremias detectables transitorias, partiendo de la hipótesis de que podría estar aumentado respecto a los pacientes sin “blips”; por este motivo se calcula el tamaño muestral en base a este objetivo.

Los datos en la literatura en cuanto a la prevalencia de “blips” son muy variables, entre un 11 y un 40% (68), dependiendo entre otras cosas de la definición exacta y del tiempo de seguimiento. Sin embargo, en nuestra población, teniendo en cuenta estudios preliminares previos y que el tiempo de seguimiento de los pacientes pretendía ser largo, se estimó que la prevalencia iba a ser más alta, en torno a un 50 %. Asimismo, se estimó una prevalencia de fracaso virológico bajo en pacientes sin "blips", cercano al 5%, y al menos un 10% mayor en el grupo control con "blips", durante un seguimiento medio aproximado de unos 5 años.

Con estos datos y para conseguir una potencia estadística del 90%, el tamaño muestral necesario sería de al menos 208 pacientes en cada rama, esto es, un total de 416 pacientes.

#### 4. DEFINICIÓN DE LOS PERIODOS DE ESTUDIO EN FUNCION DE LOS DIFERENTES OBJETIVOS

El seguimiento de los pacientes queda definido por las siguientes fechas de inicio y de fin:

- T0: inicio de seguimiento, que viene definido por la fecha en la cual los pacientes consiguen la primera de las dos CVP consecutivas por debajo de 50 cop/ml
- Tz: final de seguimiento clínico, que será la fecha en la que se pierde en el seguimiento, la fecha de *exitus* o el 31 de diciembre de 2013 si no ocurre ninguno de los dos supuestos anteriores. De forma excepcional se amplía unas semanas el seguimiento más allá del 31 de diciembre de 2013 cuando la última CVP ha sido detectable (con el fin de determinar si la viremia ha sido o no transitoria).

Se han definido además otros puntos de corte temporales que se tendrán en cuenta en determinados análisis, en función del objetivo que se persiga:

- T1: fecha de la primera CVP por encima de 50 cop/mL, sea o no transitoria
- T2: fecha de la primera CVP que cumple criterios de fracaso virológico (véanse más adelante dichos criterios –apartado 4-)
- Ts: fecha en la que el paciente abandona el tratamiento por primera vez durante más de un mes, bien por voluntad propia, bien por indicación del facultativo (se asumirá como fecha de abandono la fecha en la que consta que toma el tratamiento por última vez).

En función del objetivo que se persigue, se analizan los datos hasta un determinado momento u otro:

- Para determinar la incidencia de viremias detectables en nuestra cohorte (tanto cualquier tipo de rebrote como los “blips” en particular) recogemos todas las CVP que se miden a cada paciente desde el inicio del estudio (T0) hasta la primera CVP que cumpla criterios de fracaso virológico (T2), hasta el momento en que se suspende el tratamiento durante más de un mes (Ts) o hasta el final del seguimiento (Tz), lo que ocurra antes. Este periodo es el mismo que se analiza

- para determinar si los pacientes con “blips” tienen más riesgo de fracaso virológico.
- Para analizar cuáles son los factores de riesgo asociados a la aparición de rebrotes virológicos (en un primer tiempo cualquier tipo de rebrote y en un segundo tiempo únicamente los transitorios), se analizan las características basales de los pacientes al inicio del estudio (T0) y otras variables a lo largo del seguimiento, ambas descritas en el apartado 5 de esta sección. Las variables a lo largo del seguimiento se recogen solo hasta el momento en que se detecta la primera viremia por encima de 50 cop/mL (T1), el momento de suspensión de tratamiento (Ts) o el del final de seguimiento (Tz) , lo que ocurra antes.
  - Por otra parte, algunos objetivos secundarios persiguen analizar el pronóstico clínico y cambios de tratamiento de los pacientes con viremias detectables transitorias, para ver si tienen más riesgo de eventos clínicos, mortalidad, cambio o suspensión de TAR. Para ello se tiene en cuenta el periodo global del estudio, es decir desde el inicio de seguimiento (T0) hasta el 31 de diciembre de 2013 o antes en caso de pérdida de seguimiento o fallecimiento (Tz).
  - Por último, otro de los objetivos secundarios pretende analizar la incidencia, factores de riesgo y pronóstico de las viremias de muy bajo nivel (entre 20 y 49 cop/mL), para lo cual el seguimiento comenzaría el 15 de abril de 2009, momento en que cambió la técnica de detección en nuestro hospital situándose el umbral de detección en 20 cop/mL.

El seguimiento de los pacientes se hizo según práctica clínica habitual siendo lo más habitual ver al enfermo cada 4-6 meses cuando está estable y con mayor frecuencia en casos de viremia detectable o sospecha de fracaso virológico.

## 5. VARIABLES ANALIZADAS

Se recogen de forma retrospectiva las siguientes *variables*:

### Características basales:

- Edad
- Sexo
- Nivel educativo
- País de origen
- Práctica de riesgo
- Consumo de tóxicos (alcohol, tabaco, otras drogas)
- Terapia sustitutiva con metadona
- Coinfección por VHB y VHC
- Patología psiquiátrica
- Factores de riesgo cardiovascular (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, toma de medicación hipolipemiente, hipertensión arterial, diabetes mellitus)
- Grado de fibrosis hepática medida por Fibroscan® o por biopsia hepática
- Nadir de CD4+ y CD4+ al inicio del TAR
- Cenit CVP y CVP al inicio del TAR
- Mutaciones de resistencia
- Tipo de TAR iniciado
- Aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula MDRD-4
- Estadio CDC según la clasificación de los CDC de 1993 (anexo 1)
- Enfermedades definatorias de SIDA
- Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del TAR
- Tiempo desde el inicio del TAR hasta la primera CVP por debajo de 50 cop/mL

### **Variables durante el seguimiento:**

- Cambios de TAR y motivo de los cambios
- Tratamientos subóptimos
- Suspensión temporal del TAR
- Fecha y número de CVP solicitadas
- Fecha, valor y número de CVP detectables
- Número de visitas médicas presenciales, telefónicas, e inasistencias
- Adherencia al TAR
- Recaída en el consumo de drogas por vía parenteral
- Fracaso virológico
- Ingresos hospitalarios y motivos de los ingresos
- Eventos clínicos (eventos cardiovasculares, descompensaciones hepáticas, neoplasias, eventos definitorios de SIDA)
- Mortalidad.

### **Variables al final del seguimiento:**

- CVP y CD4+
- Motivo del fin de seguimiento
- Genotipo acumulado
- Aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula MDRD-4
- Factores de riesgo cardiovascular (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, toma de medicación hipolipemiente, hipertensión arterial, diabetes mellitus)
- Grado de fibrosis hepática medida por Fibroscan® o por biopsia hepática

A continuación definimos algunas de las principales variables recogidas:

- **“Blip” o rebrote transitorio de viremia:** CVP superior a 50 cop/mL en pacientes que presentaban previamente CVP por debajo de 50 cop/mL y que vuelven a valores por debajo de dicho umbral al repetirse la determinación. Se considera como un único “blip” (y no como fracaso virológico) en caso de que se repitan dos CVP consecutivas por encima de 50 cop/mL en un intervalo menor de 6 semanas.

- **Fracaso virológico:** se define como fracaso virológico cualquiera de las siguientes situaciones:
  1. Dos CVP consecutivas por encima de 50 cop/mL en dos determinaciones separadas por un intervalo de tiempo superior a 6 semanas.
  2. Una CVP aislada por encima de 200 cop/mL en un paciente con tratamiento subóptimo que suponga un cambio de TAR.
  3. 3 CVP entre 50 y 1000 cop/mL repetidas pero en un intervalo inferior a 6 semanas que supongan un cambio de TAR.
  4. Una determinación de CVP por encima de 1000 cop/mL (repetida o no en un intervalo menor de 6 semanas) que haya conllevado un cambio de TAR.

Si bien es verdad que la definición clásica y aceptada por la mayoría de sociedades científicas como fracaso virológico solo es la primera, hemos querido ampliarla a otras situaciones que se daban en la práctica clínica habitual. Con ello pretendíamos ser estrictos en el concepto de “fracaso virológico” con el fin de darle una mayor validez a los datos teniendo en cuenta que uno de los principales objetivos del trabajo es analizar si los “blips” se asocian o no a un mayor riesgo de fracaso virológico.

- **Tratamiento subóptimo:** toda pauta de tratamiento no incluida en los criterios de inclusión por su potencial menor eficacia: monoterapias, biterapias, tratamientos basados únicamente en ITIAN y tratamientos con IPs no potenciados con ritonavir. Como según los criterios de inclusión los pacientes no podían iniciar tratamiento con ninguna de estas pautas, esta variable se refiere únicamente a simplificaciones de tratamiento realizadas durante el seguimiento.
- **IPs de primera generación:** incluye los IPs que se comercializaron antes que el lopinavir/ritonavir, disponible en España desde el año 2001: ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir y amprenavir (en caso de formar parte de la pauta de inicio, el IP siempre debe ir potenciado con ritonavir de acuerdo a los criterios de inclusión).

- **ITIAN de primera generación:** incluye los primeros fármacos antirretrovirales que se comercializaron y que actualmente están en desuso por su elevada toxicidad: zidovudina, didanosina, estavudina y zalcitabina (este último está retirado del mercado).
- **Uso inicial de ITIAN o IPs de primera generación:** se incluyen en este grupo a todos los pacientes cuyo TAR inicial incluye alguno de los fármacos de primera generación (ITIAN o IPs) previamente mencionados, y a aquellos en los que se simplifica el tratamiento a Trizivir® (ABC/3TC/AZT) precozmente en cuanto consiguen CVP < 50 cop/mL.
- **Patología psiquiátrica:** pacientes en seguimiento en consulta de Psiquiatría
- **Enfermedad definitoria de SIDA:** alguna de las patologías definida por los CDC como estadio C en su clasificación de 1993 (anexo 1).
- **Evento cardiovascular:** enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o arritmia cardíaca.
- **Deterioro función renal durante el seguimiento:** aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula MDRD-4 inferior a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> en pacientes con aclaramiento superior a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> al inicio del seguimiento. En pacientes con aclaramiento inferior a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> al inicio de seguimiento se definirá como empeoramiento de función renal una disminución del aclaramiento superior a un 25 % respecto a la cifra basal.
- **Evento hepático durante el seguimiento:** en pacientes con cirrosis compensada cualquier descompensación hepática durante el seguimiento; en pacientes sin cirrosis al inicio de seguimiento, se define evento hepático el desarrollo de cirrosis (compensada o no) durante el seguimiento.

- **Consumo excesivo de alcohol:** se incluye a todos los pacientes con un consumo de riesgo (definido como la ingesta de más de 40g/día o 4 Unidades Básicas Estándar en caso de varones y más de 24g/día o más de 2 Unidades Básicas Estándar en mujeres) o un consumo perjudicial (consumo de alcohol que ya ha afectado a la salud física y/o psíquica del individuo).
- **Adherencia al tratamiento:** se mide mediante los registros de dispensación de la farmacia hospitalaria. Se calcula el cociente entre los días supuestos para los cuales se entrega la medicación al enfermo (si se le entrega para 3 meses serían 90 días) y los días que pasan entre dos recogidas sucesivas de medicación. El resultado se presenta en forma de porcentaje. Este cálculo se hace para todo el año que precede a la primera CVP detectable en aquellos pacientes que las tengan; en caso de pacientes que se mantengan por debajo de 50 cop/mL se hará la media de adherencia desde T0 hasta el final del seguimiento (Tz) o hasta la suspensión del tratamiento (Ts), lo que ocurra antes. Asimismo, se revisaron los evolutivos médicos y de enfermería para ver si hacían alusión a la adherencia al tratamiento referida por el paciente e incluso se contactó con el médico responsable para casos dudosos.

La técnica de detección de CVP ha ido variando con los años en nuestro centro, así como el umbral de detección:

- Hasta el 31 de diciembre de 2004: **branched-DNA assay (bDNA)** (Quantiplex HIV-1 version 2.0; Chiron Corp., Emeryville, Calif.) técnica basada en amplificación de la señal, con umbral de detección de 50 cop/mL.
- Del 1 de enero de 2005 hasta el 31 de marzo de 2007: CAP/CA HIM V 1.5 PHS/M IVD (**Cobas® AmpliPrep/cobas® AMPLICOR**) de Roche®, técnica basada en amplificación de la secuencia a través de reacción en cadena de la polimerasa, de primera generación, que detectaba CVP de hasta 50 cop/mL.

- Del 1 de abril de 2007 hasta el 14 de abril de 2009: **Cobas® Ampliprep/Cobas® Taqman® HIV-1 Test, v1.0 (Roche®)**, técnica basada en amplificación de la secuencia a través de reacción en cadena de la polimerasa, de segunda generación (RT-PCR en tiempo real), que detectaba hasta 40 cop/mL.
- Del 15 de abril de 2009 en adelante: **Cobas® Ampliprep/Cobas® Taqman® HIV-1 Test, v2.0 (Roche®)**, técnica basada en amplificación de la secuencia a través de reacción en cadena de la polimerasa, de segunda generación (RT-PCR en tiempo real) con un umbral de detección de 20 cop/mL.

Los estudios de resistencia se realizaron mediante técnica genotípica en el centro de referencia de nuestra institución, el Área de Patogenia Viral del Instituto de Salud Carlos III, en Majadahonda (Madrid). La definición de las mutaciones como primarias, secundarias o polimorfismos se ha realizado según los criterios establecidos por la IAS (149).

El grado de fibrosis hepática se midió mediante elastometría de transición (Fibroscan®), o en menor medida mediante biopsia hepática, y el estadio de la fibrosis se determina según la escala Metavir (anexo 2).

## **6. FUENTE DE DATOS**

Los datos se recogen de una base de datos específica de VIH en la que se recogen de forma prospectiva en cada visita los datos demográficos, clínicos y analíticos de todos los pacientes seguidos en esta consulta especializada. Se revisan tanto los evolutivos médicos como los de enfermería.

Para complementar esta información, se utiliza la historia clínica informatizada de la red hospitalaria y de la red de Atención Primaria de la Comunidad Autónoma del País Vasco, sobre todo para datos referentes a ingresos hospitalarios y comorbilidades.

La adherencia al TAR se valora según los registros de recogida de medicación de la farmacia hospitalaria y se completa mediante la información recogida de los evolutivos médicos y de enfermería.

En caso de información contradictoria o sujeta a alguna duda se contacta con el médico responsable del paciente o con la enfermera de la consulta.

## 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realiza en un primer lugar un análisis descriptivo de la cohorte expresando los datos en forma de medias, desviación estándar, medianas y rangos intercuartiles (IQR) para las variables cuantitativas, y valores absolutos y porcentajes para las variables cualitativas.

Las prevalencias se presentan en forma de porcentaje, resultante del cociente entre el número de sujetos que presentan un evento a lo largo de un periodo de tiempo determinado y el total de sujetos a riesgo. La comparación entre 2 prevalencias se hace mediante el cálculo de la OR con la macro ¡CSP. Las incidencias se determinan mediante tasas de incidencia global definidas como el número de casos entre el total de personas-año a riesgo. Las tasas de incidencia se calculan en diferentes subgrupos y se comparan calculando la IR (Incidence Ratio) con una Macro (Domenech JM. Macro !COI for SPSS Statistics).

Para analizar los posibles factores asociados al desarrollo de rebrotes virales, “blips” y viremias de muy bajo nivel, se realiza primero un análisis univariante. Para ello se emplea el test de chi-cuadrado de Pearson para las variables categóricas (o el test de Fisher en el caso de que hubiera menos de 5 casos en alguna de las categorías), mientras que para las variables cuantitativas se utiliza la prueba t de student para muestras independientes. En caso de que la variable cuantitativa no tenga una distribución normal (valorada mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov), se utiliza la U de Mann-Whitney. En un segundo tiempo, se realiza un análisis multivariante para el cual se seleccionan todas las variables que se consideran clínicamente relevantes o que presentan en el análisis univariante un nivel de asociación  $p < 0,20$ . Dicho análisis se realiza mediante regresión logística binaria incluyendo siempre como variable el tiempo de seguimiento. Los niveles de asociación se expresan mediante OR y su intervalo de confianza al 95%.

El riesgo de fracaso virológico, la suspensión del TAR o la supervivencia se compara entre grupos mediante un análisis de Kaplan-Meyer y para ajustarlo por

diferentes variables se utiliza un modelo de regresión de Cox, expresando los niveles de asociación mediante HR y su intervalo de confianza al 95%.

El tamaño muestral necesario se calculó mediante la Macro ¡NR2IS (Domenech JM. Macro !NR2IS for SPSS Statistics).

Todo el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS en su versión 22.0 con la ayuda de Macros (Domenech JM. Macro for SPSS Statistics), considerando estadísticamente significativas las asociaciones con un valor de p inferior a 0,05.

## **V- RESULTADOS**



## **V- RESULTADOS**

1.	DIAGRAMA DE FLUJO DE LOS PACIENTES.....	101
2.	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.....	103
2.1.	CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.....	103
2.2.	PRÁCTICAS DE RIESGO.....	103
2.3.	HÁBITOS TÓXICOS.....	103
2.4.	PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA.....	103
2.5.	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	104
2.6.	COINFECCIÓN POR VHB-VHC.....	104
2.7.	CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH PREVIO AL INICIO DEL TAR.....	104
2.8.	PAUTA INICIAL DE TAR.....	107
3.	CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS DE LOS PACIENTES.....	108
3.1.	TIEMPO DE SEGUIMIENTO.....	108
3.2.	PERIODICIDAD DE SEGUIMIENTO EN CONSULTA.....	108
3.3.	RESPUESTA VIROLÓGICA INICIAL.....	108
3.4.	EVOLUCIÓN TERAPÉUTICA.....	108
4.	REBROTOS DE CVP POR ENCIMA DE 50 COP/ML (TRANSITORIOS O NO) EN PACIENTES CON CVP PREVIA <50 COP/ML.....	110
4.1.	PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA.....	110
4.2.	DESCRIPCIÓN DE LOS REBROTOS VIROLÓGICOS.....	112
4.2.1.	Valor de los rebrotos.....	112
4.2.2.	Número de episodios por paciente.....	112
4.2.3.	Distribución a lo largo de los meses/estaciones del año.....	113
4.2.4.	Distribución por años y en función de la técnica empleada.....	115
4.3.	HISTORIA NATURAL DE LOS REBROTOS VIROLÓGICOS.....	117
4.4.	¿HAY ALGÚN FACTOR QUE PREDIGA QUE UN REBROTE VIRAL SE VA A CONFIRMAR COMO FRACASO?.....	119
4.5.	FACTORES ASOCIADOS A REBROTOS VIROLÓGICOS.....	121
4.5.1.	Análisis univariante.....	121
4.5.2.	Análisis multivariante.....	124
5.	REBROTOS TRANSITORIOS DE VIREMIA O “BLIPS”.....	125
5.1.	PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA.....	125
5.2.	DESCRIPCIÓN DE LOS “BLIPS”.....	127
5.2.1.	Valor de los “blips”.....	127
5.2.2.	Número de episodios por paciente.....	128
5.2.3.	Distribución a lo largo de los meses/estaciones del año.....	128
5.3.	FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE “BLIPS”.....	130
5.3.1.	Análisis univariante.....	130
5.3.2.	Análisis multivariante.....	132
5.4.	RIESGO DE FRACASO VIROLÓGICO DE LOS PACIENTES CON VIREMIAS TRANSITORIAS RESPECTO A PACIENTES SIN “BLIPS”.....	133
5.5.	¿HAY ALGÚN FACTOR QUE PREDIGA QUE UN PACIENTE CON “BLIPS” VA A PRESENTAR FRACASO VIROLÓGICO?.....	136
5.6.	EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE LOS PACIENTES CON “BLIPS” RESPECTO A LOS QUE MANTIENEN CVP <50 COP/ML.....	137
5.6.1.	Eventos SIDA y no SIDA.....	139
5.6.2.	Ingresos hospitalarios.....	140
5.6.3.	Mortalidad.....	141
5.6.4.	“Durabilidad” de la primera pauta de TAR.....	143
6.	FRACASO VIROLÓGICO Y MODIFICACIONES TERAPÉUTICAS.....	144
7.	VIREMIAS DETECTABLES DE MUY BAJO NIVEL (20-49 COP/ML): UN ANÁLISIS EXPLORATORIO.....	145
7.1.	PREVALENCIA, TASA DE INCIDENCIA Y DESCRIPCIÓN DE LAS VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL.....	145
7.2.	FACTORES ASOCIADOS A LAS VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL.....	147
7.3.	RIESGO DE FRACASO VIROLÓGICO EN LOS PACIENTES CON VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL.....	149
7.4.	ASOCIACIÓN DE CVP DE MUY BAJO NIVEL Y “BLIPS”.....	151



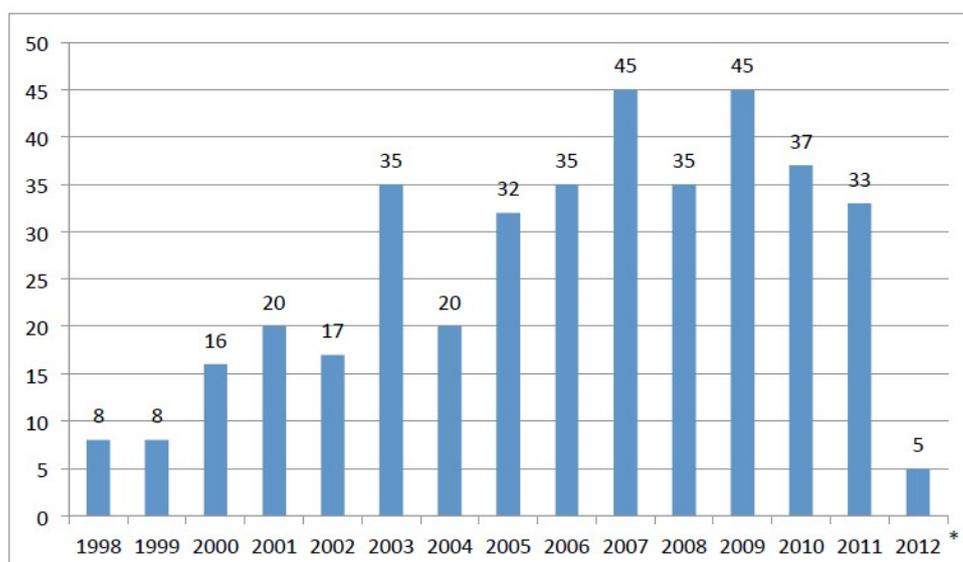
## 1. DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES

Para realizar la selección de pacientes de acuerdo a los criterios de selección, se analizaron un total de 718 sujetos que habían iniciado TAR (definido como 3 fármacos antirretrovirales de al menos dos familias diferentes, y en caso de los IPs, siempre potenciados con ritonavir) antes del 30 de junio de 2012, de tal forma que pudieran tener al menos 18 meses de seguimiento antes del 31 de diciembre de 2013, definido como final de seguimiento.

De esos 718 pacientes, solo 391 cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. La causa principal de exclusión de los pacientes fue la no consecución de una CVP repetida por debajo de 50 cop/mL en el primer año tras inicio de TAR. En efecto, de esos 327 pacientes excluidos, 116 (35,5%) tardan más de un año en conseguir dos CVP consecutivas por debajo de 50 cop/mL, y otros 79 (24,2%) no lo consiguen nunca (bien por pérdida de seguimiento, bien por mala adherencia o bien por fallecimiento previo).

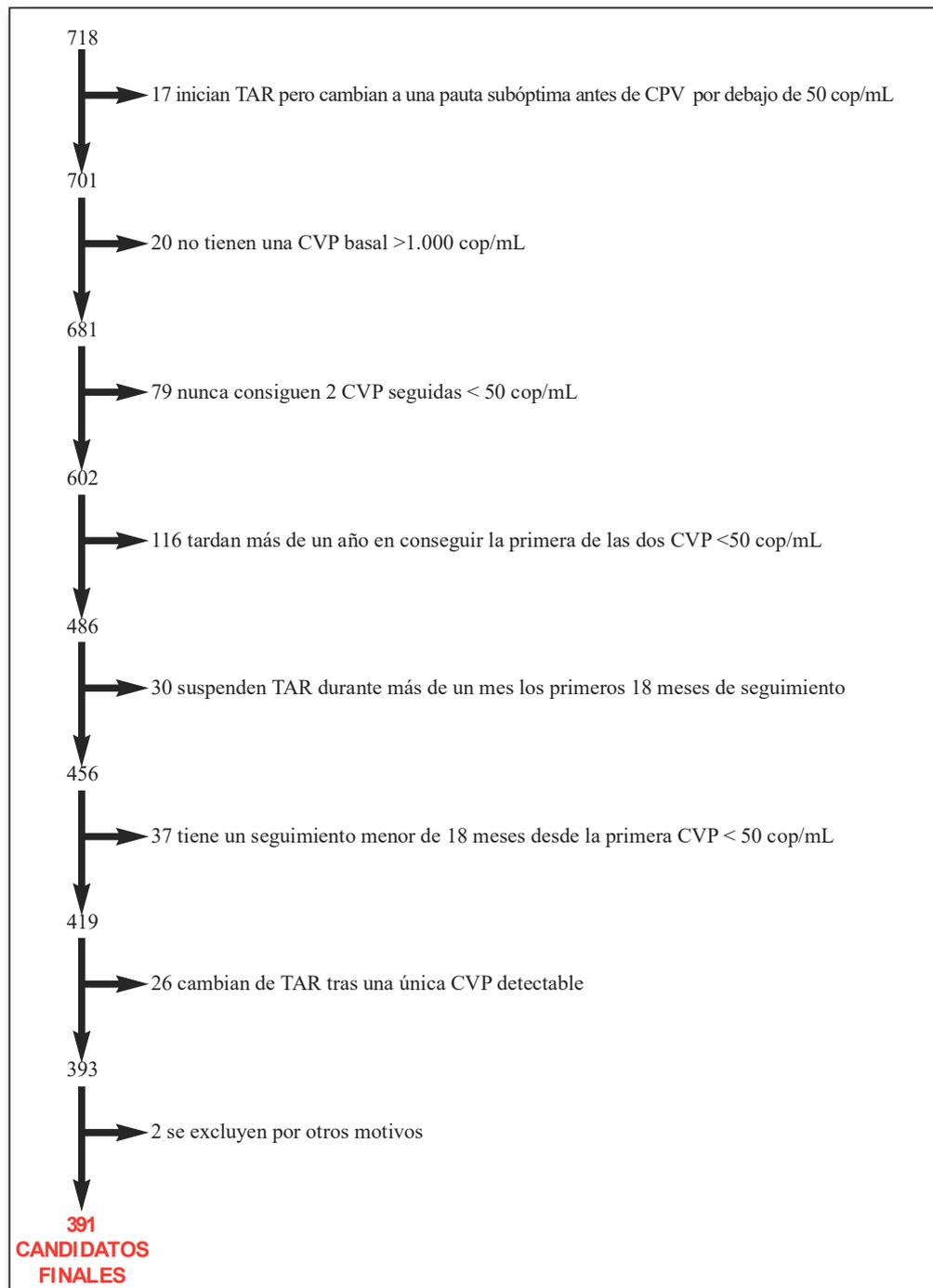
Los pacientes incluidos iniciaron TAR a lo largo de 14 años, desde 1998 hasta junio de 2012 (ver figura 6). Los motivos por los que fueron excluidos los pacientes vienen detallados en la figura 7.

Figura 6- Distribución de los pacientes (en número total) en función del año de inicio del TAR



\* El año 2012 solo se incluye hasta el 30 de junio

Figura 7- Diagrama de flujo de pacientes



## **2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES**

Las principales características de los pacientes incluidos en el estudio vienen resumidas en la tabla 5.

El seguimiento de los 391 pacientes comienza en el momento en que consiguen la primera de las dos CVP consecutivas por debajo de 50 cop/mL (T0) y finaliza el 31 de diciembre de 2013 o antes si fallecen o se pierden en el seguimiento (Tz). De esta forma, logramos un seguimiento medio de 6,4+/-3,6 años por paciente con una mediana de seguimiento de 5,7 años (IQR= 3,5-8,8) y un total de 2.507 pacientes-año.

### **2.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS**

El 72,4% de los pacientes son varones, con una mediana de edad de 40,9 años (IQR= 35,7-47,8) y el 86,3% son de origen español. El 61,6% tiene estudios secundarios o universitarios.

### **2.2. PRÁCTICAS DE RIESGO**

La distribución de los grupos de riesgo es la siguiente: 32,7% de pacientes con transmisión heterosexual, 30,4% con prácticas homosexuales y un 29,2% de los pacientes con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral.

### **2.3. HÁBITOS TÓXICOS**

Respecto a los hábitos tóxicos, el 58,9% de los pacientes eran fumadores activos en el momento de la inclusión en el estudio mientras que el 12,1% eran ex-fumadores. El 29,6% consumía alcohol en exceso en el momento de inclusión en el estudio. El 7,2% de los sujetos estaban en tratamiento sustitutivo con metadona.

### **2.4. PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA**

El 35,3% de los pacientes presentaban algún tipo de patología psiquiátrica por lo que estaban en seguimiento por el servicio de Psiquiatría.

## **2.5. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

Se analizaron los principales factores de riesgo cardiovascular con hallazgos de un 4,3% de la muestra con hipertensión arterial, 2,8% en tratamiento hipolipemiente por dislipemia, 1,3% eran diabéticos y 1% tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular.

## **2.6. COINFECCIÓN POR VHB-VHC**

El 34,7% de los sujetos presentaban una serología positiva para VHC, de los cuales el 78,5% tenía una viremia plasmática detectable. 11 pacientes habían recibido previo al inicio de seguimiento tratamiento frente al VHC de los cuales 7 presentaron una respuesta viral sostenida. El 4,9% de los pacientes presentaban una hepatopatía crónica por VHB (AgHBs positivo).

Había datos de fibrosis hepática (mediante biopsia o Fibroscan®) en 30 de los 135 pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C, siendo la distribución de la fibrosis (F1/F2/F3/F4) la siguiente: 12/5/3/10.

## **2.7. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH PREVIO AL INICIO DEL TAR**

En el momento de iniciar el TAR, los pacientes llevaban una mediana de 1,4 años (IQR= 0,1-7,5) desde el diagnóstico de la infección por VIH, y en el 33,2% se había realizado un genotipo basal (ninguno de los pacientes que iniciaron tratamiento previo al año 2000 disponían de genotipo frente al 62% de los que lo iniciaron más allá del año 2009). El genotipo basal de estos pacientes está resumido en la tabla 6.

Además, previo al inicio del seguimiento, 109 pacientes (28%) habían presentado 139 enfermedades definatorias de SIDA, siendo las patologías más frecuentes la tuberculosis (32 casos), la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (31 casos) y la candidiasis esofágica (15 casos). El listado completo de enfermedades definatorias de SIDA se puede consultar en la tabla 7. El 42,7% de los enfermos tenían una CVP de VIH superior a 100.000 cop/mL previo al inicio del TAR y la mediana de CD4+ basales

era de 202 células/ $\mu$ L (IQR= 105-297) con un nadir algo inferior (mediana 186 células/ $\mu$ L, IQR= 90-290).

Tabla 5- Características basales de los pacientes (N=391)

VARIABLE	
SEXO, n/N (%)	Varones 283/391 (72,4%)
EDAD (años), mediana (IQR)	40,9 (35,7-47,8)
PROCEDENCIA, n/N (%)	España 333/386 (86,3%) Latinoamérica 28/386 (7,3%) África 16/386 (4,1%) Europa 9/386 (2,3%)
ESTUDIOS, n/N (%)	Sin estudios 10/219 (4,6%) Primarios 74/219 (33,8%) Secundarios 103/219 (47%) Universitarios 32/219 (14,6%)
PRÁCTICA DE RIESGO, n/N (%)	UDVP 114/391 (29,2%) HSH 119/391 (30,4%) Heterosexual 128/391 (32,7%) Otros/desconocido 30/391 (7,7%)
TABACO, n/N (%)	Fumador 205/348 (58,9%) Ex-fumador 42/348 (12,1%) No fumador 101/348 (29%)
CONSUMO EXCESIVO ALCOHOL, n/N (%)	83/280 (29,6%)
METADONA, n/N (%)	28/391 (7,2%)
PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA, n/N (%)	253/391 (35,3%)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL, n/N (%)	17/391 (4,3%)
TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE, n/N (%)	11/391 (2,8%)
DIABETES MELLITUS, n/N (%)	5/391 (1,3%)
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, n/N (%)	4/391 (1%)
INFECCIÓN POR VHC, n/N (%)	Ac antiVHC + 135/389 (34,7%) RNA VHC + 106/389 (27,2%)
INFECCIÓN POR VHB, n/N (%)	AgHBs + 19/387 (4,9%) AntiHBc + 187/379 (49,3%)
TIEMPO DESDE EL DIAGNÓSTICO HASTA INICIO TAR (años), mediana (IQR)	1,4 (0,1-7,5)
GENOTIPO BASAL, n/N (%)	130 (33,2%)
ESTADIO CDC, n/N (%)	Estadio A 216/391 (55,2%) Estadio B 66/391 (16,9%) Estadio C 109/391 (28%)
CVP BASAL >100.000 cop/mL, n/N (%)	167/391 (42,7%)
CD4+ AL INICIO TAR (cel/ $\mu$ L), mediana (IQR)	202 (105-297)
NADIR CD4+ (cel/ $\mu$ L), mediana (IQR)	186 (90-290)
TAR DE INICIO	IP 180/391 (46%) IP 1º generación 21/391 (5,4%) ITINN 209/391 (53,4%) ITIAN 1º generación 142/391 (36,3%)

Tabla 6- Resumen de las mutaciones basales

MUTACIONES	n/N (%)
Sin mutaciones o polimorfismos	89/130 (68,5%)
Mutaciones ITIAN	20/130 (15,5%) de los cuales: -1 mutación: 15/20 -2 mutaciones: 5/20 -184V: 3/20 -210FW: 3/20 -215DYS: 6/20 -67N: 5/20 -219Q: 5/20 -41L: 1/20 -62V: 1/20 -69N: 1/20
Mutaciones ITINN	0/130 (0%)
Mutaciones IP	30/130 (23,1%) de los cuales: -26/30 1 mutación secundaria -3/30 2 mutaciones secundarias -1/130 1 mutación primaria (46L)

NOTA: 9 pacientes presentan mutaciones tanto a ITIAN como a IPs

Tabla 7- Listado de enfermedades definatorias de SIDA detectadas antes de la inclusión en el estudio

VARIABLE	n (%)
Tuberculosis	32 (23%)
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	31 (22,3%)
Candidiasis esofágica	15 (10,8%)
Sarcoma de kaposi	11 (7,9%)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	9 (6,5%)
“Wasting syndrome”	8 (5,8%)
Demencia asociada a sida	7 (5%)
Bacteriemia por <i>Salmonella sp.</i>	7 (5%)
Enfermedad por <i>Citomegalovirus</i>	4 (2,9%)
Toxoplasmosis	4 (2,9%)
Linfoma (linfoma no Hodkin, linfoma de Burkitt)	4 (2,9%)
Meningitis criptocócica	2 (1,4%)
Enfermedad diseminada por <i>Mycobacterium avium intracellulare</i>	2 (1,4%)
Neumonías bacterianas de repetición	2 (1,4%)
Carcinoma cervix	1 (0,7%)

## 2.8. PAUTA INICIAL DE TAR

El 53,4% de los pacientes iniciaron una pauta basada en ITINN como tercer fármaco mientras que el 46% lo hicieron con un IP. Alrededor de un tercio de los pacientes (142, esto es, el 36,3%) inician una pauta con ITIAN de primera generación (mayoritariamente AZT), y el 5,4% lo hacen con un IP de primera generación potenciado con ritonavir como tercer fármaco. La tabla 8 detalla las pautas de inicio.

Tabla 8- Pautas de TAR de inicio

BASADO EN IP 180/391 (46%)	
<b>LPV/r</b>	<b>124/391 (31,7%)</b>
- AZT+3TC+LPV/r	59
- TDF+FTC+LPV/r	45
- ABC+3TC+LPV/r	11
- d4T+3TC+LPV/r	5
- TDF+3TC+LPV/r	2
- d4T+ddI+LPV/r	1
-AZT+ABC+LPV/r	1
<b>INV/r</b>	<b>19/391 (4,9%)</b>
-AZT+3TC+INV/r	17
- ABC+3TC+INV/r	1
- d4T+ddI+ INV/r	1
<b>DRV/r</b>	<b>18/391 (4,6%)</b>
-TDF+FTC+DRV/r	18
<b>ATV/r</b>	<b>10/391 (2,6%)</b>
-TDF+FTC+ATV/r	10
<b>FPV/r</b>	<b>7/391 (1,8%)</b>
-TDF+FTC+FPV/r	4
-AZT+3TC+FPV/r	2
-ABC+3TC+FPV/r	1
<b>SQV/r</b>	<b>2/391 (5,1%)</b>
-ABC+3TC+SQV/r	1
-AZT+3TC+SQV/r	1
BASADO EN ITINN 209 (53,4%)	
<b>EFV</b>	<b>187/391 (47,8%)</b>
-TDF+FTC+EFV	107
-AZT+3TC+EFV	38
-TDF+3TC+EFV	17
-3TC+ddI+EFV	4
- ABC+3TC+EFV	7
-3TC+d4T+EFV	3
-ddI+d4T+EFV	1
<b>NVP</b>	<b>21/391 (5,4%)</b>
-3TC+d4T+NVP	7
-ddi+d4T+NVP	6
-AZT+3TC+NVP	4
-TDF+FTC+NVP	3
-AZT+ddI+NVP	1
<b>ETV: TDF+FTC+ETV</b>	<b>1/391 (2,6%)</b>
OTROS 2 (0,5%)	
TDF+FTC+DTG	1 (2,6%)
TDF+LPV/r+RGV	1 (2,6%)

3TC: lamivudina, ABC: abacavir, ATV/r: atazanavir potenciado con ritonavir, AZT: zidovudina, d4T: estavudina, ddI: didanosina, DRV/r: darunavir potenciado con ritonavir, DTG: dolutegravir, EFV: efavirenz, ETV: etravirina, FPV/r: fosamprenavir potenciado con ritonavir, FTC: emtricitabina, INV/r: indinavir potenciado con ritonavir, LPV/r: lopinavir potenciado con ritonavir, NVP: nevirapina, RGV: raltegravir, SQV/r: saquinavir potenciado con ritonavir, TDF: tenofovir.

### **3. CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS DE LOS PACIENTES**

#### **3.1. TIEMPO DE SEGUIMIENTO**

La fecha de fin de seguimiento se estableció en el 31 de diciembre de 2013, excepto en los pacientes que fallecieron o se perdieron previamente en el seguimiento. El 87% de los pacientes finalizaron el seguimiento en la fecha establecida y el resto lo finalizaron de forma prematura: 28 (7,2%) por *exitus*, 14 (3,6%) por traslado a otro centro y 9 (2,3%) porque se perdieron en el seguimiento. La mediana de seguimiento global fue de 5,7 años (IQR 3,5-8,8).

#### **3.2. PERIODICIDAD DE SEGUIMIENTO EN CONSULTA**

A lo largo del seguimiento, se solicitaron una media de 3 determinaciones anuales de CVP y el paciente acudió a una media de 3,4 visitas médicas anuales (incluyendo las visitas médicas telefónicas no presenciales).

#### **3.3. RESPUESTA VIROLÓGICA INICIAL**

El 70,5% de los pacientes tardaron menos de 6 meses en conseguir una CVP confirmada por debajo de 50 cop/mL tras inicio de TAR, el 22,1% entre 6 y 9 meses y el 7,4% restante entre 9 y 12 meses.

#### **3.4. EVOLUCIÓN TERAPÉUTICA**

La duración del primer TAR es variable entre pacientes, con una media de 2,4 y una mediana de 1,8 años (IQR 0,5-3,8). El 30,2% de los pacientes mantuvieron el mismo TAR a lo largo de todo el seguimiento; en los pacientes que lo modificaron, la principal causa del cambio fue la simplificación (42,1%) seguida de la intolerancia o toxicidad (30,3%). Los sujetos llevaron una mediana de 2 líneas de tratamientos diferentes (IQR 1-3).

De todos los pacientes que simplificaron su primera pauta de TAR, 4 lo hicieron para pasar a una monoterapia con IP/r y 45 pasaron a una pauta basada únicamente en ITIAN (ABC/3TC/AZT o Trizivir®). Esto hace que hasta un total de 166 pacientes (el 42,5% de la cohorte) llevara en algún momento algún fármaco antirretroviral de “primera generación”, principalmente AZT.

Por último, durante el seguimiento, 26 pacientes (6,6%) suspendieron el TAR durante más de un mes por diferentes motivos (principalmente por voluntad propia o bien por toxicidad) y 71 (18,2%) llevaron en algún momento tratamiento subóptimo (57 pacientes tratamiento basado solo en ITIAN, 11 pacientes monoterapia con IP/r, 2 pacientes biterapia con IP/r y 1 paciente triple terapia pero con atazanavir no potenciado con ritonavir).

Los principales datos sobre seguimiento, respuesta inicial al tratamiento y evolución terapéutica de los pacientes se resumen en la tabla 9.

Tabla 9- Características evolutivas de los pacientes (N=391)

VARIABLE	
Tiempo de seguimiento (años), mediana (IQR)	5,7 (3,5-8,8)
Motivo final de seguimiento, n/N (%)	Fin de estudio 340/391 (87%) Pérdida 9/391 (2,3%) Traslado 14/391 (3,6%) Exitus 28/391 (7,2%)
Mediana tiempo desde inicio TAR hasta CPV <50cop/ml (días), mediana (IQR)	133 (86-189)
>6 meses desde el inicio TAR hasta CVP <50cop/ml, n/N (%)	115/391 (29,5%)
Analíticas anuales, media+/-SD	3+/-0,8
Visitas anuales, media+/-SD	3,4+/-1,7
Mediana duración primera pauta de TAR (años), mediana (IQR)	1,8 (0,5-3,8)
Primer cambio de TAR, n/N (%)	No cambio TAR 133/391 (34%) Simplificación 115/391 (29,4%) Intolerancia/toxicidad 86/391 (22%) Fracaso 10/391 (2,6%) Otros 47/391 (12%)
Mediana tratamientos durante seguimiento (IQR)	2 (1-3)
Suspensión TAR >1 mes, n/N (%)	26/391 (6,6%)
Tto subóptimo, n/N (%)	71/391 (18,2%)

#### **4. REBROTOS DE CVP POR ENCIMA DE 50 COP/ML (TRANSITORIOS O NO) EN PACIENTES CON CVP PREVIA <50 COP/ML**

En este punto nos centraremos en todos los rebotes de CVP por encima de 50 cop/mL independientemente de que este rebote sea transitorio o se confirme posteriormente como fracaso. Asimismo, salvo que se especifique lo contrario, se tienen en cuenta todos los rebotes virológicos detectados en un mismo paciente, no solo el primero.

Para ello realizamos un análisis de los pacientes desde su inclusión en el estudio (T0, es decir desde la primera de las dos CVP por debajo de 50 cop/mL tras inicio de TAR) hasta que ocurra alguno de los siguientes acontecimientos (el que antes ocurra): suspensión del tratamiento durante más de un mes –Ts-, confirmación de fracaso virológico -T2- o fin del seguimiento –Tz- (por pérdida de seguimiento, por traslado, por fallecimiento o por fin del estudio a 31 de diciembre de 2013).

##### **4.1. PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA**

De los 391 pacientes incluidos, 195 hacen en algún momento del seguimiento un rebote virológico por encima de 50 cop/mL lo que supone una prevalencia del 49,9% en nuestra cohorte.

Además, teniendo en cuenta no solo el primer rebote virológico sino todas las CVP por encima de 50 cop/mL que se producen, detectamos un total de 342 rebotes virológicos en estos 195 pacientes, lo que implica que del total de determinaciones de CVP a lo largo del seguimiento en estos pacientes, un 5,5% de ellas están por encima de 50 cop/mL. Esto supone una tasa de incidencia global de 15,8 rebotes por 100 personas-año de seguimiento (teniendo en cuenta un tiempo a riesgo calculado de 2.163 pacientes-año).

Con el fin de buscar una primera aproximación sobre cuáles son los pacientes con mayor riesgo de presentar un rebote viral estando previamente suprimidos calculamos la tasa de incidencia de dichos rebotes en diferentes subgrupos de pacientes. Las principales diferencias halladas, tal y como se muestra en la tabla 10, fueron: una mayor

tasa de incidencia en varones respecto a mujeres (17,3 versus 12,3 por 100 pacientes-año de seguimiento,  $p=0,008$ ), en aquellos pacientes que partían de una CVP basal superior a 100.000 cop/mL (18,4 versus 13,5 por 100 pacientes-año en los que tenían una CVP basal menor de 100.000 cop/ml,  $p=0,004$ ), y en aquellos que tardaron más de 6 meses tras inicio de TAR en conseguir una CVP inferior a 50 cop/mL (20,1 versus 14,2 por 100 pacientes-año en los que tardaron menos de 6 meses,  $p=0,002$ ). No se vieron diferencias estadísticamente significativas en función de la práctica de riesgo, del nadir de CD4+ ni de si la pauta de TAR iniciada llevaba IP o ITINN.

Tabla 10- Tasas de incidencia de los rebrotes virológicos en diferentes subgrupos de pacientes

<b>GRUPO DE PACIENTES</b>	<b>TASA DE INCIDENCIA n° de casos por 100 pacientes-año de seguimiento</b>	<b>IR (IC95%) p</b>
GLOBAL	15,8	
SEXO:		
- varones	17,3	<b>IR=1,4 (1,1-1,8)</b> <b>p=0,008</b>
- mujeres	12,3	
PRÁCTICA DE RIESGO:		
- HSH	17,9	- UDVP vs HSH IR=1,2 (0,9-1,6), $p=0,158$ - HTX vs HSH IR=1,2 (0,9-1,6), $p=0,137$
- UDVP	14,6	
- Heterosexuales (HTX)	14,5	
NADIR CD4+:		
- <200 cel/ $\mu$ L	16,0	IR=1,0 (0,8-1,3) $p=0,816$
- $\geq$ 200 cel/ $\mu$ L	15,6	
CVP BASAL:		
- <100.000cop/mL	13,5	<b>IR=1,4 (1,1-1,7)</b> <b>p=0,004</b>
- >100.000cop/mL	18,5	
TAR DE INICIO:		
- basado en IP	15,7	IR=1,0 (0,8-1,2) $p=0,826$
- basado en ITINN	16,0	
TIEMPO DESDE INICIO TAR HASTA CVP<50 cop/mL:		
- < 6 meses	14,2	<b>IR=1,4 (1,1-1,8)</b> <b>p= 0,002</b>
- >6 meses	20,1	

## 4.2. DESCRIPCIÓN DE LOS REBROTOS VIROLÓGICOS

El primer rebrote ocurre a los 3,3 años de media y 2,2 años de mediana (IQR=1,0-2,2) desde el inicio de seguimiento (es decir desde la primera CVP <50 cop/mL tras inicio de TAR). Si utilizamos como referencia el inicio del tratamiento, el rebrote virológico se produce cuando ha pasado una media de 3,7 años y una mediana de 2,7 años desde el inicio del TAR (IQR=1,5-4,9).

### 4.2.1. Valor de los rebrotos

Analizando el valor de estos rebrotos (tabla 11), observamos que el 75% corresponden a CVP bajas, entre 50 y 199 cop/mL, siendo la mediana de 91 cop/mL (IQR= 61-176).

Tabla 11- Distribución en rangos de CVP de todos los rebrotos virológicos (N=342)

RANGO DE CVP	N y % DEL TOTAL DE REBROTOS
50-199 cop/mL	257 (75,1%)
200-499 cop/mL	43 (12,6%)
500-999 cop/mL	13 (3,8%)
>1.000 copias/mL	29 (8,5%)

### 4.2.2. Número de episodios por paciente

La mitad de los pacientes que presentan un rebrote virológico lo hacen solo en una ocasión. El número de rebrotos por paciente viene detallado en la tabla 12.

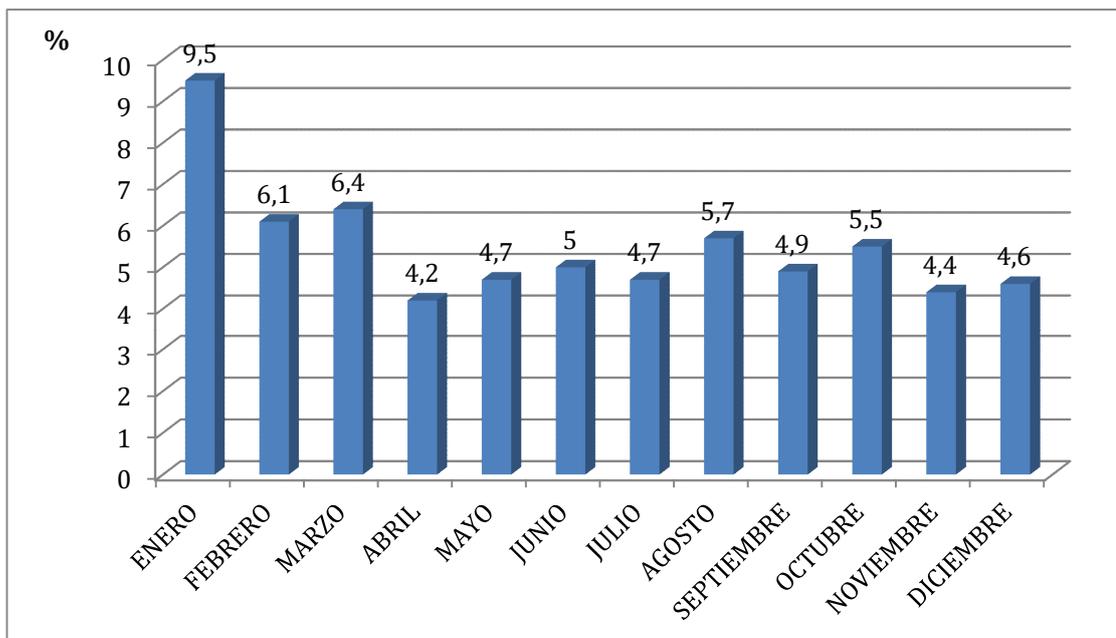
Tabla 12- Número de rebrotes virológicos >50 cop/mL en nuestra cohorte de pacientes

Nº REBROTOS	Nº PACIENTES (%)
0	196 (50,1%)
1	98 (25,1%)
2	64 (16,4%)
3	22 (5,6%)
4	8 (2%)
5	1 (0,3%)
6	1 (0,3%)
7	1 (0,3%)

#### 4.2.3. Distribución a lo largo de los meses/estaciones del año

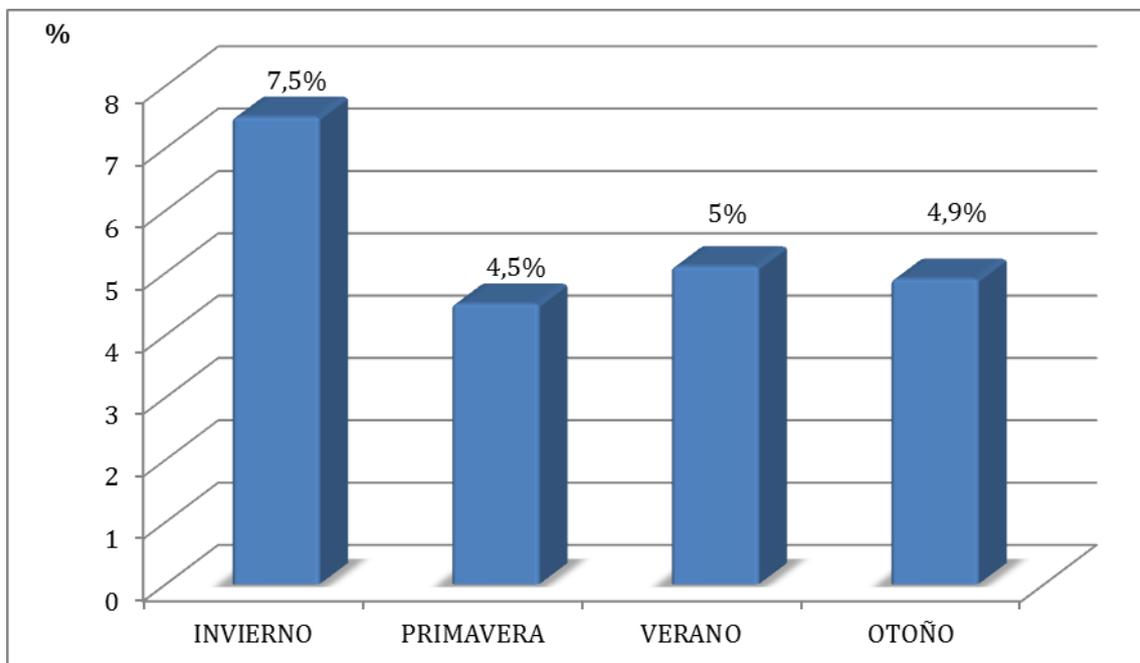
Se analiza la distribución de los rebrotes virales a lo largo de los meses del año para ver si estos son más frecuentes en los meses de otoño e invierno. La figura 8 representa el porcentaje de viremias por encima de 50 cop/mL del total de CVP determinadas a lo largo de los 12 meses del año.

Figura 8- Porcentaje de CVP >50 cop/mL del total de CVP determinadas en cada mes



Si agrupamos los meses en estaciones (figura 9), vemos un predominio de los rebrotes virales en invierno respecto a las otras estaciones del año; en invierno, el 7,5% del total de CVP determinadas corresponden a viremias por encima de 50 cop/mL, siendo este porcentaje significativamente superior al observado en cada una de las otras estaciones del año ( $p < 0,05$ ). Si analizamos las cifras globales para primavera, verano y otoño, el 4,8% del total de viremias solicitadas están por encima de 50 cop/mL, con una OR de 1,6 (1,3-2,0) de rebrote virológico en invierno frente al resto de estaciones del año ( $p < 0,001$ ).

Figura 9- Porcentaje de CVP > 50 cop/mL del total de CVP determinadas distribuidas según la estación del año

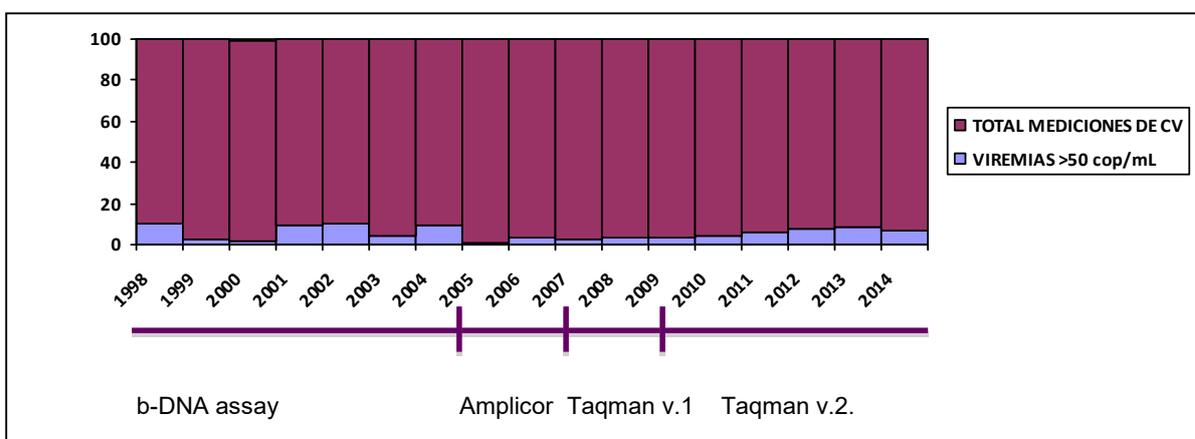


Del total de 342 repuntes virales, en un 28% de los casos existe un proceso intercurrente en el momento de la extracción (vacunación, infección viral o bacteriana) que según el clínico podría justificar dicho rebrote (en el resto de casos o bien no existe ningún evento concomitante o bien se desconoce si el clínico se lo ha preguntado al paciente).

#### 4.2.4. Distribución por años y en función de la técnica empleada

Por otra parte y partiendo de la hipótesis que la técnica de medición de la CVP pudiera influir en la mayor o menor frecuencia de repuntes virales, se analizó la frecuencia de rebrotes virológicos a lo largo de los 14 años de seguimiento, tal y como muestra la figura 10.

Figura 10- Evolución de la prevalencia de los rebrotes virológicos a lo largo de los años (% de CVP >50 cop/mL del total de CVP solicitadas)



Dividiendo el tiempo de seguimiento en 4 periodos en función de la técnica utilizada para determinar la CVP, se demostró una mayor prevalencia de rebrotes antes de diciembre de 2004 y posterior a abril de 2009. Así, en las épocas en las que se utilizaban la técnica basada en amplificación de la señal (branched-DNA assay) y la PCR a tiempo real Ampliprep/Cobas® Taqman® HIV-1 Test, v2.0 (ambas de Roche®), las prevalencias fueron de 7,6% y 6,4% respectivamente, mientras que en las épocas en las que se utilizaban la PCR a tiempo real Ampliprep/Cobas Taqman® HIV-1 (Roche®) v.1.0 (límite de detección 40 cop/mL) y la PCR de primera generación AmpliPrep/cobas AMPLICOR (Roche®), las prevalencias respectivas fueron de 2,8% y 3,1%, tal y como se resume en la tabla 13.

El riesgo de rebrote virológico con la versión 2.0 de la técnica Ampliprep/Cobas® Taqman® (Roche®) es significativamente mayor que con la versión 1.0 (OR= 2,1 (1,5-

3,0),  $p < 0,001$ ) y que con la técnica AmpliPrep/cobas AMPLICOR de Roche® (OR=2,4 (1,5-3,7),  $p < 0,001$ )

Asimismo, existe un mayor riesgo de presentar detección de viremias por encima de 50 cop/mL con la técnica branched-DNA assay (bdDNA) que con AmpliPrep/cobas AMPLICOR de Roche® (OR=2,9 (1,7-4,7)) y que con Ampliprep/Cobas® Taqman® (Roche®) v1.0 (OR=2,6 (1,7-3,9), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$  en ambos casos).

Tabla 13- Prevalencia de rebrotes virológicos en función de la técnica de medición de CVP empleada.

FECHAS	TÉCNICA	LÍMITE DE DETECCIÓN	% CPV > 50 cop/mL DEL TOTAL DE CPV
HASTA EL 31/12/2004	branched-DNA assay (bdDNA) (Quantiplex HIV-1 version 2.0; Chiron)	50 cop/mL	69/904 → 7,6%
01/01/2005-31/03/2007	CAP/CA HIM V 1.5 PHS/M IVD (cobas AmpliPrep/cobas AMPLICOR), Roche®	50 cop/mL	23/824 → 2,8%
01/04/2007-14/04/2009	Ampliprep/Cobas® Taqman® HIV-1 Test v.1.0 (Roche®)	40 cop/mL	35/1116 → 3,1%
15/04/2009 EN ADELANTE	Ampliprep/Cobas® Taqman® HIV-1 Test v.2.0 (Roche®)	20 cop/mL.	215/3362 → 6,4%

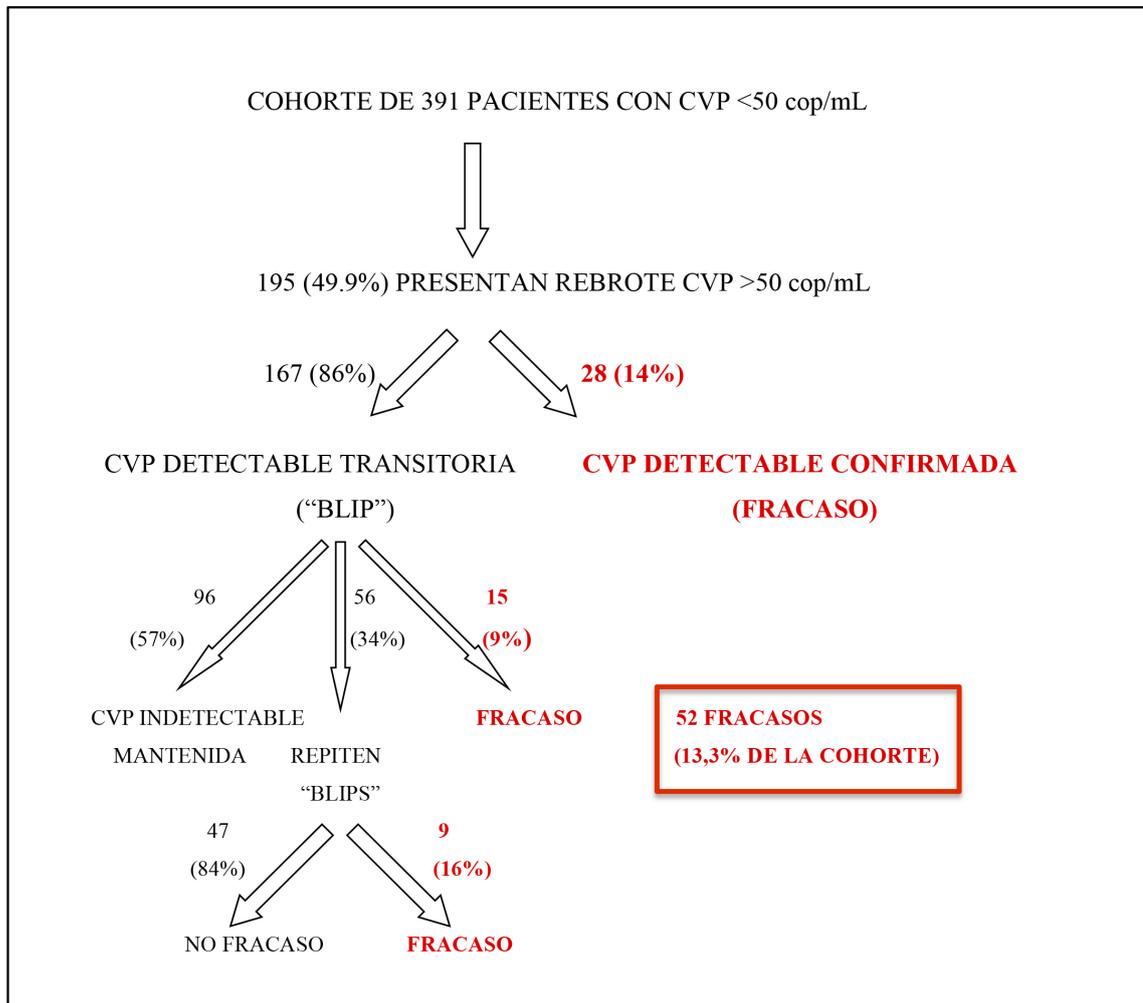
### 4.3. HISTORIA NATURAL DE LOS REBROTOS VIROLÓGICOS

La principal pregunta que se hace el clínico cuando detecta una CVP detectable con CVP previa inferior a 50 cop/mL es si se trata de una viremia transitoria o de un verdadero fracaso virológico. Analizamos la frecuencia con la que dichos rebrotos virales son o no transitorios.

De los 391 pacientes que componen nuestra cohorte, 195 presentaron un rebrote de CVP por encima de 50 cop/mL tras inicio de TAR. De ellos, en 167 (86 %) la elevación de CVP fue transitoria, mientras que en los 28 sujetos restantes (14%) se confirmó como fracaso virológico en una segunda determinación. El seguimiento de los 167 pacientes con viremias transitorias o “blips” demostró que el 57% (96/167) se mantuvo con CVP indetectable tras ese primer “blip”, mientras que el 28% (47/167) repitió “blips” sin presentar fracaso y 14% (24/167) acabó fracasando tras uno o más episodios de repuntes transitorios.

Por lo tanto y de forma global, tras un primer rebrote, uno de cada 4 pacientes (26,7%) acaba presentando, bien en ese momento, bien a largo plazo, fracaso virológico. En la figura 11 se resume esta historia natural.

Figura 11- Evolución de los pacientes previamente con CVP inferior a 50 cop/mL que presentan un primer rebrote virológico por encima de 50 cop/mL



#### **4.4. ¿HAY ALGÚN FACTOR QUE PREDIGA QUE UN REBROTE VIRAL SE VA A CONFIRMAR COMO FRACASO?**

Algo que interesa al clínico que se enfrenta a un paciente que hace un rebrote viral, es saber si hay algún factor que prediga si ese rebrote se va a confirmar como fracaso o va a ser transitorio. Para buscar estos factores, analizamos las diferencias existentes entre los pacientes con viremias detectables transitorias y aquellos en los cuales el primer rebrote viral se confirma como fracaso en una segunda determinación.

Tal y como mostramos en la tabla 14, no encontramos diferencias significativas en cuanto a las características epidemiológicas, situación del VIH previo al inicio del TAR (estadio CDC, CVP, nadir CD4+), tipo de TAR iniciado, respuesta al tratamiento o valor del rebrote virológico. Tampoco encontramos diferencias respecto a la adherencia terapéutica durante el año previo al rebrote viral según registros de la farmacia hospitalaria.

Aunque las diferencias no sean estadísticamente significativas, los pacientes que fracasan tienen una mayor edad media (44,2 versus 40,9,  $p=0,121$ ), una mediana de tiempo menor desde el diagnóstico hasta el inicio de TAR (0,5 versus 1,9 años,  $p=0,126$ ) y un mayor porcentaje de rebrotes por encima de 1.000 cop/mL (14,3% versus 7,2%,  $p=0,255$ ). De los pacientes con un primer rebrote superior a 1.000 cop/mL, el 25% presentan criterios de fracaso con la segunda determinación mientras que esto solo ocurre en un 13,4% cuando el primer rebrote es inferior a 1.000 cop/mL.

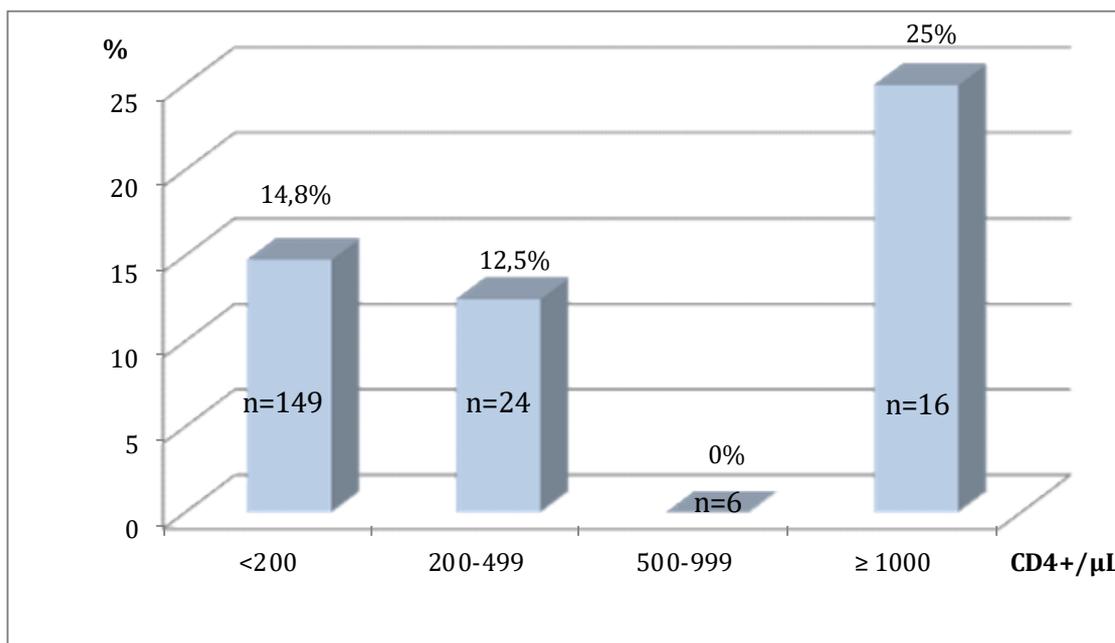
La única diferencia estadísticamente significativa fue un mayor número de analíticas anuales de media solicitado en el grupo que fracasa (3,7 analíticas anuales frente a 3,1,  $p < 0,001$ ).

Tabla 14- Características diferenciales entre el grupo de pacientes cuyo rebrote es transitorio (“blip”) y aquellos cuyo rebrote se confirma como fracaso virológico.

VARIABLE	1ª VIREMIA TRANSITORIA (n=167)	1ª VIREMIA FRACASO (n=28)	P
VARONES (%)	74,9%	85,7%	0,210
EDAD (años), media	40,9	44,2	0,121
PRÁCTICA DE RIESGO (%)			
- UDVP	34,1%	25%	0,143
- HSH	26,3%	35,7%	
- HTX	32,3%	25%	
SEROLOGÍA VHC + (%)	36,5%	32,1%	0,654
METADONA (%)	7,2%	0%	0,380
PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA (%)	38,3%	32,1%	0,532
ESTADIO CDC (%)			
- A	53,9%	42,9%	0,167
- B	14,4%	28,6%	
- C	31,7%	28,6%	
NADIR CD4+ (CD4+/μL), mediana	168	233	0,521
CVP BASAL >100.000 cop/mL (%)	48,8%	53,6%	0,639
TIEMPO DESDE DIAGNÓSTICO HASTA INICIO TAR (años), mediana	1,9	0,5	0,126
TIPO DE TAR DE INICIO (%)			
- IP	44,9%	50%	0,617
- ITINN	55,1%	50%	
USO ITIAN/IPs DE 1º GENERACIÓN	55,7%	53,6%	0,835
TIEMPO DESDE INICIO TAR HASTA CVP <50 cop/mL (días), mediana	140	133	0,570
TIEMPO DESDE CVP <50 cop/mL HASTA REBROTE VIRAL >50 cop/mL (años), mediana	2,3	2,1	0,794
VALOR REBROTE VIRAL			
- mediana (cop/mL)	83	88	0,865
- >200 cop/mL (%)	23,4%	25%	0,849
- >1.000 cop/mL (%)	7,2%	14,3%	0,255
DETERMINACIONES ANUALES DE CVP, media (Nº)	3,1	3,7	0,000
TRATAMIENTO SUBÓPTIMO (%)	19,8%	28,6%	0,290
ADHERENCIA AÑO PREVIO AL REBROTE (%)	96,2 %	97,8%	0,371

La proporción de rebrotes virológicos que se confirman como fracaso en función de su valor se refleja en la figura 12.

Figura 12- Proporción de rebrotes virológicos por encima de 50 cop/mL que se confirman en una segunda determinación (fracaso virológico) en función de su valor inicial.



#### 4.5. FACTORES ASOCIADOS A REBROTOS VIROLÓGICOS

##### 4.5.1. Análisis univariante

Por último en lo que se refiere al estudio de los rebrotes virológicos (independientemente de que sean “blips” o fracaso), analizamos cuáles son los factores de riesgo (modificables o no) que se relacionan con que un paciente presente un repunte de viremia o se mantenga en todo momento por debajo de 50 cop/mL. Para ello comparamos al grupo de 196 pacientes que se mantiene en todo momento con una CVP <50 cop/mL con el grupo de 195 pacientes que presentan un rebrote, transitorio o no, de CVP. Analizamos tanto las características basales como algunas variables a lo largo del seguimiento (dichas variables se analizan únicamente hasta que se confirma un fracaso

virológico, el paciente suspende el tratamiento durante más de un mes, se pierde en el seguimiento, fallece o finaliza el estudio, lo que ocurra antes).

La tabla 15 sintetiza el resultado del análisis univariante de los posibles factores asociados al desarrollo o no de un rebrote viral por encima de 50 cop/mL en pacientes con CVP previa inferior a 50 cop/mL.

Respecto a las características basales, los pacientes que presentan repunte viral son con más frecuencia varones (76,4% varones en el grupo con rebrote versus 68,4% en el grupo que se mantiene indetectable,  $p=0,075$ ), ex-UDVP (32,8% versus 25,5%  $p=0,112$ ), con más frecuencia están en un estadio C de los CDC (31,3% versus 24,5%,  $p=0,134$ ), y tienen un nadir de CD4+ menor (177 versus 196 CD4+/ $\mu$ L,  $p=0,449$ ) si bien ninguna de estas diferencias llega a ser estadísticamente significativa.

Los pacientes con rebotes virológicos parten de CVP basales más altas (el 49,5% de los pacientes con rebotes tienen más de 100.000 cop/mL previo al inicio de TAR frente al 36,2% de los pacientes que se mantienen con CVP indetectable), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,009$ ). Además, una menor proporción de los pacientes con repuntes tienen un genotipo basal realizado (28,2% frente a 38,3%,  $p=0,035$ ).

Respecto al TAR iniciado, no existen diferencias en cuanto al tercer fármaco de la pauta (IP o ITIN) pero sin embargo, existen un claro predominio de uso de fármacos “antiguos” en el grupo de pacientes con rebotes de CVP (55,4% frente a 29,6%,  $p<0,001$ ), hasta el punto de que más de la mitad de estos pacientes inician TAR con algún fármaco de los de “primera generación” (principalmente AZT) o simplifican precozmente a Trizivir® (ABC/3TC/AZT).

Por último, analizando las variables recogidas durante el seguimiento, un porcentaje mayor de pacientes con rebrote han tardado más de 6 meses desde inicio de tratamiento en conseguir una CVP < 50 cop/mL (33,8% frente a 25,1%,  $p=0,059$ ), y se les han solicitado más analíticas con CVP (media de 3,2 analíticas anuales en el grupo con rebrote frente a 2,9 en el otro grupo,  $p<0,001$ ). El tiempo de seguimiento es mayor en el grupo que mantiene CVP indetectable (el seguimiento para este análisis se detiene en el momento del repunte viral).

En cuanto al papel de la adherencia terapéutica en la aparición de CVP detectables en paciente previamente controlados, globalmente, según registros de farmacia, el nivel de adherencia media es del 96%, teniendo un 78% de los pacientes un nivel de

adherencia superior al 95%. No existen diferencias entre la adherencia media de los pacientes que hacen rebrote viral frente a los que se mantienen con CVP indetectable (96,5% adherencia media el año previo al rebrote en el grupo con alguna viremia detectable frente al 95,7% en el grupo con CVP mantenida por debajo de 50 cop/mL,  $p=0,113$ ).

Tabla 15- Diferencias entre el grupo de pacientes con CVP < 50 cop/mL y el grupo con rebrote virológico por encima de 50 cop/mL (análisis univariante).

VARIABLE	CVP< 50cop/mL MANTENIDA	REBROTE VIRAL > 50 cop/mL	P
N	196	195	
Seguimiento (pacientes-año)	926,6	634,5	
<b>TIEMPO SEGUIMIENTO, mediana (años)</b>	<b>4,1</b>	<b>2,3</b>	<b>0,000</b>
VARONES (%)	68,4%	76,4%	0,075
EDAD, media (años)	40,8	41,4	0,949
EX - UDVP (%)	25,5%	32,8%	0,112
SEROLOGÍA VHC + (%)	33,5%	35,9%	0,620
METADONA (%)	8,2%	6,2%	0,441
PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA (%)	33,2%	37,4%	0,377
ESTADIO C CDC (%)	24,5%	31,3%	0,134
<b>GENOTIPO BASAL (%)</b>	<b>38,3%</b>	<b>28,2%</b>	<b>0,035</b>
<b>CVP BASAL &gt;100.000 cop/mL (%)</b>	<b>36,2%</b>	<b>49,5%</b>	<b>0,009</b>
NADIR CD4+ , mediana(CD4+/ $\mu$ L)	196	177	0,449
TIEMPO DESDE DIAGNÓSTICO HASTA INICIO TAR, mediana (años)	1,4	1,4	0,577
TIPO TAR (%)			
- IP	45,9%	45,6%	0,247
- ITINN	53,1%	54,4%	
<b>USO INICIAL ITIAN/IPs DE 1° GENERACIÓN (%)</b>	<b>29,6%</b>	<b>55,4%</b>	<b>0,000</b>
TRATAMIENTO SUBÓPTIMO (%)	15,3%	21%	0,142
> 6 MESES PARA CVP < 50 COP/ML DESDE INICIO TAR (%)	25,1%	33,8%	0,059
ADHERENCIA, media (%)	95,7%	96,5%	0,113
<b>DETERMINACIONES ANUALES DE CVP, media (N°)</b>	<b>2,9</b>	<b>3,2</b>	<b>0,000</b>

#### 4.5.2. Análisis multivariante

Realizamos además un análisis de regresión logística para analizar de forma más precisa los factores asociados a la aparición de rebrotes virales, ajustándolos por el tiempo de seguimiento. Incluimos en el análisis multivariante aquellas variables con un nivel de asociación inferior a  $p < 0,20$  en el análisis univariante y las que son clínicamente relevantes. Tal y como muestra la tabla 16, ajustando el análisis al tiempo de seguimiento y al número de determinaciones de CVP (asumiendo que a mayor seguimiento y cuantas más analíticas se pidan, mayor es el riesgo de que la CVP rebrote por encima de 50 cop/mL), solo el hecho de haber llevado inicialmente alguna pauta de tratamiento con fármacos de primera generación se asoció en el análisis multivariante con el desarrollo de rebrote viral en pacientes virológicamente controlados (OR= 4,37 (2,36-8,10),  $p < 0,001$ ). Asimismo, los varones presentan respecto a las mujeres (y ajustado al hecho de haber sido o no UDVP en el pasado) un riesgo aumentado de rebrotes, aunque la asociación no cumple el criterio de significación estadística (OR= 1,60 (0,95-2,72),  $p = 0,08$ ).

Tabla 16- Análisis multivariante de las posibles variables asociadas al rebrote viral por encima de 50 cop/mL.

VARIABLE	OR (IC95%)	p
TIEMPO SEGUIMIENTO	0,78 (0,72-0,86)	0,000
Nº MEDIO ANUAL DETERMINACIONES CVP	1,32 (0,90-1,93)	0,162
EDAD	1,00 (0,97-1,02)	0,829
SEXO MASCULINO	1,60 (0,95-2,72)	0,080
EX-UDVP	1,20 (0,67-2,13)	0,536
ESTADIO C	1,08 (0,63-1,84)	0,791
GENOTIPO BASAL	0,99 (0,55-1,76)	0,960
CVP BASAL >100.000 cop/mL	1,27 (0,78-2,05)	0,335
> 6 MESES PARA CVP <50 cop/mL	1,48 (0,90-2,46)	0,126
<b>USO INICIAL ITIAN/IPs DE 1º GENERACIÓN</b>	<b>4,37 (2,36-8,10)</b>	<b>0,000</b>
TRATAMIENTO SUBÓPTIMO	1,19 (0,60-2,35)	0,616
ADHERENCIA MEDIA	1,02 (0,98-1,06)	0,281

## 5. REBROTOS TRANSITORIOS DE VIREMIA O “BLIPS”

En este punto nos centraremos en los episodios de viremias transitorias o “blips” definidos como cualquier rebrote de CVP por encima de 50 cop/mL precedida y seguida de sendas CVP por debajo de 50 cop/mL. Realizamos en un primer momento un análisis descriptivo en términos de prevalencia y de tasa de incidencia para analizar en un segundo momento tanto los factores de riesgo asociados al desarrollo de “blips” como su implicación pronóstica en términos clínicos y de fracaso virológico.

### 5.1. PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA

Para calcular la tasa de incidencia de “blips” en nuestra cohorte, el periodo de seguimiento o “tiempo a riesgo” comienza en el momento de la primera CVP por debajo de 50 cop/mL tras inicio de TAR y finaliza en el momento del fracaso virológico, suspensión de tratamiento o final de seguimiento, lo que ocurra antes. El tiempo a riesgo es por lo tanto, el mismo que hemos establecido para calcular la tasa de incidencia del rebrote virológico (2.163 pacientes-año), pero esta vez nos centramos únicamente en los rebrotos transitorios.

Durante ese periodo, se detectan un total de 242 “blips” en 167 pacientes, lo que supone una prevalencia de pacientes con viremias transitorias de 42,7% en nuestra cohorte y una tasa de incidencia calculada de 11,2 “blips” por 100 pacientes-año de seguimiento.

Al igual que para los rebrotos, calculamos las tasas de incidencia de “blips” en diferentes subgrupos de pacientes, tal y como se muestra en la tabla 17. La tasa de incidencia es mayor en varones (12,3 “blips” por 100 pacientes-año de seguimiento respecto a 8,5 en mujeres,  $p=0,017$ ), en pacientes con CVP basal superior a 100.000 cop/mL (12,9 “blips” por 100 pacientes-año respecto a 9,6 en pacientes con CVP basal menor de 100.000 cop/mL,  $p=0,025$ ) así como en los pacientes que tardan más de 6 meses en conseguir una CVP inferior a 50 cop/mL desde el inicio del TAR (14,4 por 100 pacientes-año respecto a 10 en aquellos que tardan menos de 6 meses,  $p=0,005$ ). No se vieron diferencias estadísticamente significativas en función de la práctica de riesgo, del nadir de CD4+ ni de si la pauta de TAR iniciada llevaba IP o ITINN.

Tabla 17- Tasas de incidencia de “blips” en diferentes subgrupos de pacientes

<b>GRUPO DE PACIENTES</b>	<b>TASA DE INCIDENCIA (n°casos por 100 pacientes- año de seguimiento)</b>	<b>IR (IC95%) p</b>
GLOBAL	11,2	
<b>SEXO:</b>		
- varones	<b>12,3</b>	<b>IR=1.4 (1,1-2.0)</b>
- mujeres	<b>8,5</b>	<b>p= 0,017</b>
<b>PRÁCTICA DE RIESGO:</b>		
- HSH	11,4	- UDVP vs HSH IR=1,0 (0,7-1,4), p=0,977
- UDVP	11,3	- HTX vs HSH
- HTX	10,9	IR=1,0 (0,7-1,5), p=0,778
<b>NADIR CD4+:</b>		
- <200 cel/μL	11,7	IR=1,1 (0,9-1,4)
- ≥200 cel/μL	10,5	p= 0,427
<b>CVP BASAL:</b>		
- ≥ 100.000 cop/mL	<b>12,9</b>	<b>IR=1,3 (1,0-1,7)</b>
- <100.000 cop/mL	<b>9,6</b>	<b>p= 0,025</b>
<b>TAR DE INICIO:</b>		
- basado en IP	10,8	IR=1,1 (0,8-1,4)
- basado en ITINN	11,6	p= 0,596
<b>TIEMPO DESDE INICIO TAR HASTA CVP&lt;50 cop/mL:</b>		
- ≥ 6 meses	<b>14,4</b>	<b>IR=1.5(1.1-1.9)</b>
- < 6 meses	<b>10,0</b>	<b>p= 0,005</b>

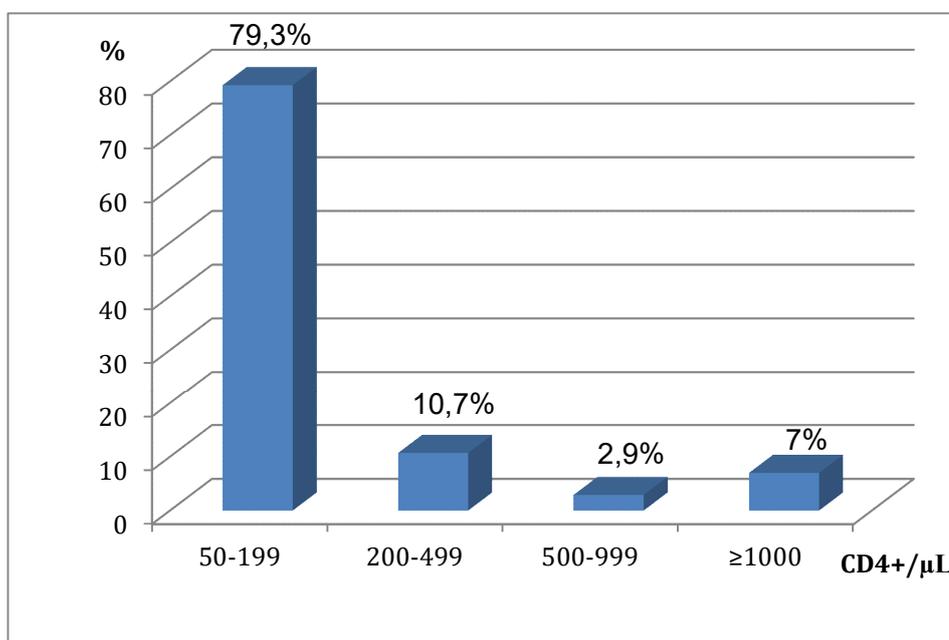
## 5.2. DESCRIPCIÓN DE LOS “BLIPS”

Como ya hemos comentado anteriormente, de los 391 pacientes de nuestra cohorte, 167 de ellos hacen al menos una viremia transitoria por encima de 50 cop/mL a lo largo del seguimiento. Esta primera viremia ocurre tras una media de 3,3 y una mediana de 2,3 años (IQR=1,0-4,5) desde su inclusión en el estudio (es decir desde la primera de las dos CVP consecutivas por debajo de 50 cop/mL tras el inicio del TAR).

### 5.2.1. Valor de los “blips”

El primer “blip” tiene un valor medio de 352 cop/mL y una mediana de 83 cop/mL (IQR=61-176). La distribución de los “blips” en función del rango de su valor queda reflejada en la figura 13; en el 79% de los casos se trata de CVP de bajo nivel, por debajo de 200 cop/mL.

Figura 13- Distribución de los “blips” en función del valor de CVP (cifras expresadas en % del total)



### 5.2.2. Número de episodios por paciente

La tabla 18 sintetiza el número de “blips” por paciente; el 66% de los pacientes que presentan un “blip” no vuelven a repetir (la mayoría se mantiene indetectables en todo momento y una minoría evolucionan a fracaso virológico como veremos más adelante).

Tabla 18- Distribución del número de “blips” por paciente

Nº “BLIPS”	Nº PACIENTES (%)
0	224 (57,3%)
1	111 (28,4%)
2	43 (11%)
3	10 (2,6%)
4	1 (0,3%)
5	1 (0,3%)
6	1 (0,3%)

### 5.2.3. Distribución a lo largo de los meses/estaciones del año

Analizando la distribución de las viremias transitorias o “blips” a lo largo de los meses y de las estaciones del año, encontramos que el 37,6% del total de “blips” ocurren en invierno mientras que el resto se reparten de forma homogénea en el resto de las estaciones. Expresado de otra forma, en invierno el 6,1% del total de viremias resultan ser “blips” mientras que este porcentaje se encuentra entre 3 y 3,5% en el resto de estaciones del año. Así, se calcula una OR de 1,8 (1,4-2,3) de rebrote virológico transitorio en invierno frente al resto de estaciones del año ( $p < 0,001$ ). Las figuras 14 y 15 representan el porcentaje de “blips” respecto del total de CVP solicitadas repartidas por meses y por estaciones del año.

Figura 14- Distribución de los “blips” a lo largo de los meses del año (cifras expresadas en % de ”blips” respecto al total de CVP solicitadas)

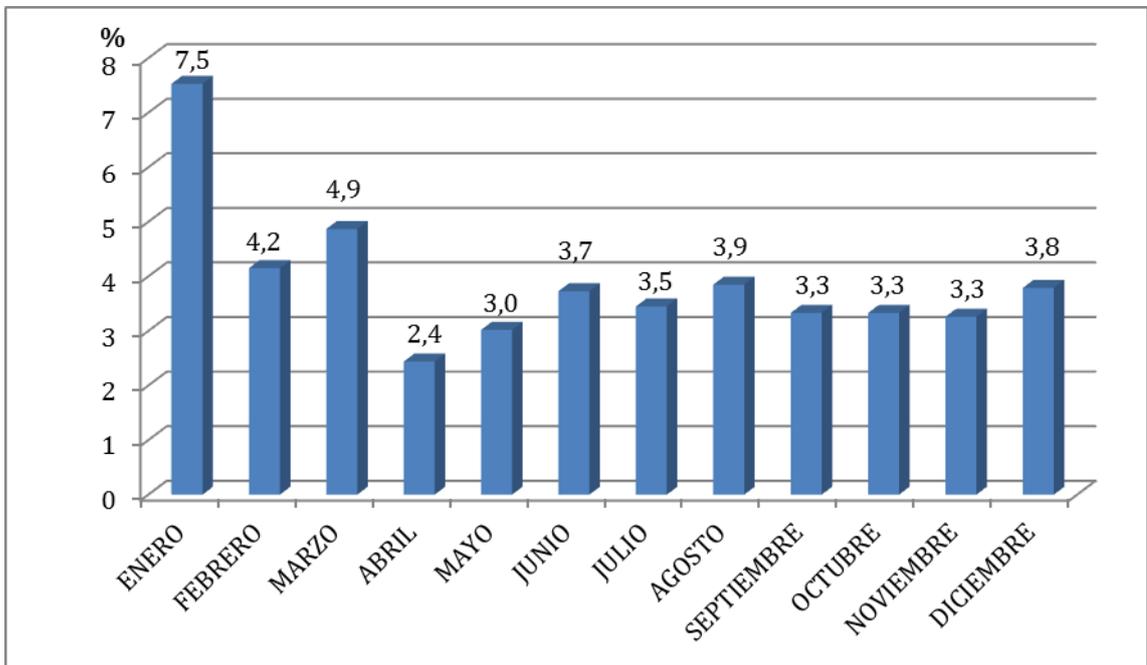
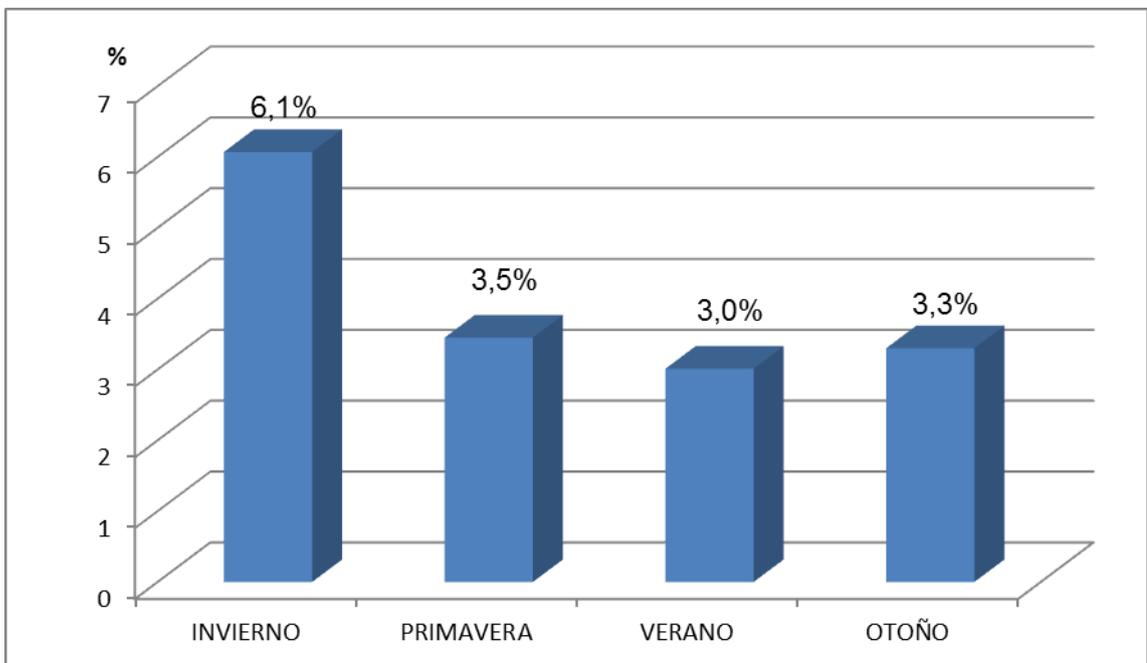


Figura 15- Distribución de los “blips” a lo largo de las estaciones del año (cifras expresadas en % de ”blips” respecto al total de CVP solicitadas)



### 5.3. FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE “BLIPS”

#### 5.3.1. Análisis univariante

Con el fin de determinar cuáles son los factores que influyen en el desarrollo de viremias transitorias en pacientes virológicamente controlados, comparamos al grupo de pacientes con “blips” en algún momento del seguimiento (n=167) con el grupo de pacientes que no los presentan en ningún momento, excluyendo a los 28 pacientes que hacen fracaso virológico directamente sin “blip” previo (n=196). Estos 28 pacientes se excluyeron, ya que, de incluirlos en el grupo de pacientes “sin blips”, podrían falsear los resultados, ya que se tratará probablemente de pacientes con factores de mal pronóstico asociados al desarrollo de fracaso virológico. Consideramos por tanto más procedente para nuestros objetivos comparar a los pacientes con “blips” con los pacientes que se mantienen en todo momento con CVP inferiores a 50 cop/mL. Los resultados del análisis univariante se presentan en la tabla 19.

Analizando las características basales de ambos grupos, los pacientes con “blips” son con más frecuencia varones, ex-UDVP, con un nadir de CD4+ más bajo y presentaban, en el momento de inclusión en el estudio, más enfermedades definitivas de SIDA (estadio C de los CDC); estas diferencias son numéricas pero ninguna es estadísticamente significativa.

En el grupo de sujetos con “blips”, una menor proporción de pacientes tiene realizado un genotipo basal (26,9% versus 38,3%,  $p=0,022$ ); además, los pacientes con “blips” parten de una CVP basal más elevada (48,8% de los pacientes con viremias transitorias tenían CVP basales superiores a 100.000 cop/mL frente al 36,2% de los pacientes que se mantienen por debajo de 50 cop/mL,  $p=0,017$ ). Ambas diferencias cumplen el criterio de significación estadística.

Respecto al tipo de TAR, no existen diferencias entre ambos grupos en función de si la pauta inicial se basaba en IP o en ITINN pero sí que existe una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que usan fármacos “antiguos” en uno y otro grupo (55,7% en los pacientes con “blips” frente a un 29,6% en los pacientes con CVP indetectable mantenida,  $p<0,001$ ).

También hay una mayor proporción de pacientes en el grupo con “blips” que tardan más de 6 meses en conseguir una CVP repetida por debajo de 50 cop/mL (34,1% versus 25,1%,  $p=0,061$ ). Además, los pacientes con “blips” tienen de media más

determinaciones anuales de CVP (3,1 frente a 2,9 analíticas con CVP al año,  $p < 0,001$ ). Por último, los pacientes con viremias transitorias tienen un menor tiempo de seguimiento (para este análisis únicamente se estudia a estos pacientes hasta el momento en que presentan el “blip”, mientras que al resto de pacientes se les sigue hasta el final del estudio salvo que antes, suspendan el TAR durante más de un mes, fallezcan o se pierdan en el seguimiento).

En el resto de variables analizadas, entre ellas la adherencia al tratamiento, no parecen existir diferencias entre ambos grupos.

Tabla 19- Características diferenciales entre el grupo de pacientes que presentan alguna viremia transitoria frente a los que mantienen CVP < 50 cop/mL

VARIABLE	NO “BLIPS”	“BLIPS”	P
N	196	167	
Seguimiento (pacientes-año)	926,6	554,3	
<b>TIEMPO SEGUIMIENTO, mediana (años)</b>	<b>4,1</b>	<b>2,4</b>	<b>0,000</b>
VARONES (%)	68,4%	74,9%	0,173
EDAD, media (años)	40,8	40,9	0,704
EX-UDVP (%)	25,5%	34,1%	0,073
SEROLOGÍA VHC + (%)	33,5%	36,5%	0,548
METADONA (%)	8,2%	7,2%	0,717
PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA (%)	33,2%	38,3%	0,306
ESTADIO C CDC (%)	24,5 %	31,7%	0,125
<b>GENOTIPO BASAL (%)</b>	<b>38,3%</b>	<b>26,9%</b>	<b>0,022</b>
<b>CVP BASAL &gt;100.000 cop/mL (%)</b>	<b>36,2</b>	<b>48,8</b>	<b>0,017</b>
NADIR CD4+, mediana (CD4+/ $\mu$ L)	196	170	0,332
TIEMPO DESDE DIAGNÓSTICO HASTA INICIO TAR, mediana (años)	1,4	1,9	0,341
TIPO TAR (%)			
- IP	45,9%	44,9%	0,408
- ITIAN	53,1%	55,1%	
<b>USO INICIAL ITIAN/IPs DE 1º GENERACIÓN (%)</b>	<b>29,6%</b>	<b>55,7%</b>	<b>0,000</b>
TRATAMIENTO SUBÓPTIMO (%)	15,3%	19,8%	0,264
>6 MESES PARA CVP < 50 COP/ML DESDE INICIO TAR (%)	25,1%	34,1%	0,061
ADHERENCIA, media (%)	95,7%	96,2%	0,218
<b>DETERMINACIONES ANUALES DE CVP, media (Nº)</b>	<b>2,9</b>	<b>3,1</b>	<b>0,000</b>

### 5.3.2. Análisis multivariante

Se realizó en un segundo tiempo un análisis multivariante para analizar cuáles son las variables que presentan una mayor fuerza de asociación con la aparición de “blips”. Los resultados se resumen en la tabla 20.

Ajustado al tiempo de seguimiento y al número de analíticas anuales, únicamente el hecho de haber llevado una pauta con algún fármaco de los llamados de primera generación (principalmente en la pauta de inicio aunque se incluyen también algunos pacientes que simplifican muy precozmente a Trizivir®) se asocia significativamente al desarrollo de “blips” (OR =3,40 (1,95-5,92) con una  $p < 0,001$ ).

Tabla 20- Análisis multivariante de las posibles variables asociadas al desarrollo de viremias transitorias por encima de 50 cop/mL.

VARIABLE	OR (IC95%)	p
TIEMPO SEGUIMIENTO	0,80 (0,74-0,88)	0,000
Nº MEDIO ANUAL DE DETERMINACIONES DE CVP	0,83 (0,60-1,15)	0,266
SEXO	1,39 (0,84-2,29)	0,204
EDAD	0,99 (0,97-1,01)	0,399
EX - UDVP	1,33 (0,79-2,25)	0,289
ESTADIO C	1,18 (0,71-1,96)	0,523
GENOTIPO BASAL	1,07 (0,61-1,87)	0,823
CVP BASAL >100.000 cop/mL	1,24 (0,78-1,96)	0,369
> 6 MESES PARA CVP <50 cop/mL	1,49 (0,92-2,41)	0,103
<b>USO INICIAL ITIAN/IPs DE 1º GENERACIÓN</b>	<b>3,40 (1,95-5,92)</b>	<b>0,000</b>

#### **5.4. RIESGO DE FRACASO VIROLÓGICO DE LOS PACIENTES CON VIREMIAS TRANSITORIAS RESPECTO A PACIENTES SIN “BLIPS”**

Una de las máximas preocupaciones de los clínicos es saber si un paciente virológicamente controlado que presenta una viremia detectable transitoria tiene un riesgo aumentado de fracaso virológico en un futuro respecto a un paciente que no presenta “blips”.

Definimos como “tiempo a riesgo de fracaso” el que va desde el inicio del seguimiento hasta el momento del fracaso virológico, suspensión de tratamiento o final de seguimiento (total de 2.163 pacientes-año de seguimiento). De todos los pacientes incluidos, un total de 52 fracasan según los criterios de fracaso especificados en el apartado material y métodos, por lo que la tasa global de fracaso se calcula en 2,4 fracasos por 100 pacientes-año.

En el grupo de pacientes sin “blips” (n=224), 28 sujetos presentan fracaso virológico lo que supone una prevalencia de fracaso de 13% y una tasa de incidencia de 2,8 fracasos por 100 pacientes-año de seguimiento.

De los 167 pacientes que presentan en algún momento una viremia transitoria por encima de 50 cop/mL, 24 hacen fracaso virológico durante el seguimiento suponiendo una prevalencia de 14% y una tasa de incidencia de 2,1 fracasos por 100 pacientes-año de seguimiento.

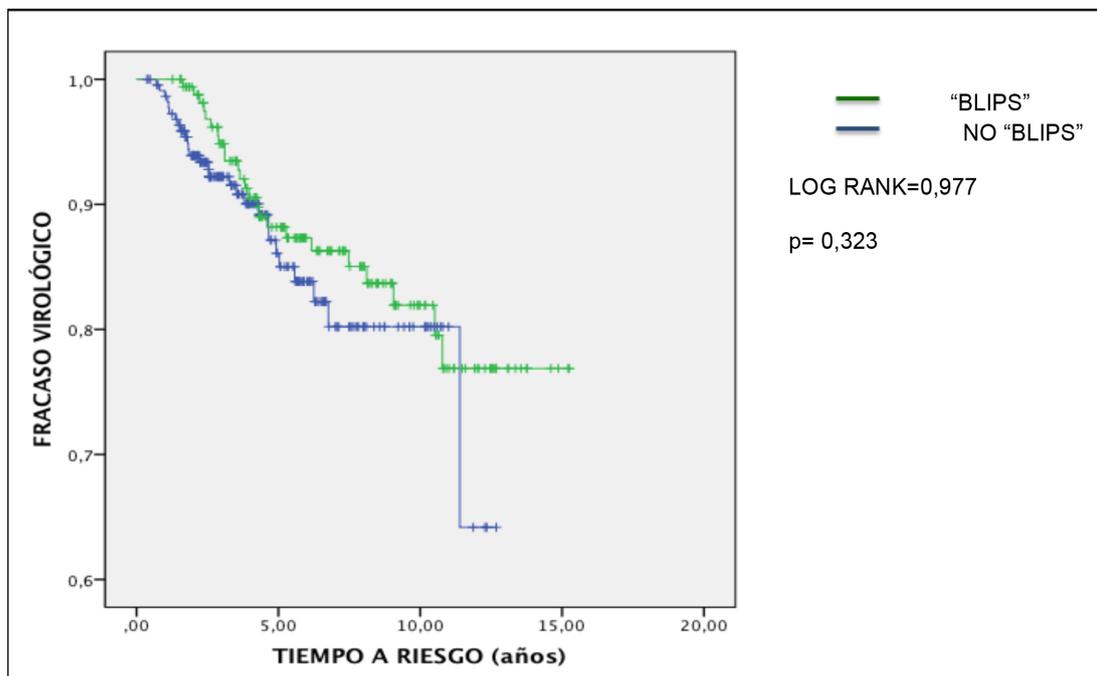
No existen por tanto, sin ajustar a otras variables, diferencias significativas ni en la prevalencia (p=0,59) ni en la tasa de incidencia de fracaso (p=0,319) entre los pacientes que presentan viremias transitorias y los pacientes que se mantienen por debajo de 50 cop/mL de forma mantenida antes del fracaso virológico (ver tabla 21).

Tabla 21- Comparación de la prevalencia y tasa de incidencia de fracaso virológico entre los pacientes con y sin “blips” sin ajustar por otros factores.

	N	TIEMPO DE SEGUIMIENTO Pacientes-año	FRACASO (n)	PREVALENCIA FRACASO (n)	P	TASA INCIDENCIA A FRACASO (por 100 pacientes-año)	P
NO “BLIPS”	224	1015,5	28	12,5	p=0,590	2,8	p=0,319
BLIPS	167	1147,8	24	14,4%		2,1	

La figura 16 representa el tiempo hasta el fracaso virológico comparando a los pacientes que tienen “blips” respecto a los que se mantienen por debajo de 50 cop/mL, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas (p=0,323).

Figura 16- Estimación Kaplan-Meier del tiempo hasta el fracaso virológico en función de la detección o no de viremias transitorias (“blips”) previas.



Realizamos además un análisis de regresión de Cox por si alguna variable pudiera estar actuando como factor de confusión en la relación entre “blips” y fracaso virológico, incluyendo en dicho análisis los principales factores diferenciadores entre el grupo de pacientes con y sin “blips”. Incluimos para ello como posibles variables confundidoras, además de la edad y el sexo, todas las variables con un valor  $p > 0,20$  en el análisis univariante que compara pacientes con y sin “blips” (mismo análisis que en el apartado 5.3.1 - tabla 19-, pero esta vez sin excluir a los pacientes con fracaso en el grupo sin “blips”, con idénticos resultados). A pesar del ajuste por otras variables, como se deduce de la tabla 22, no parece existir asociación entre la aparición de “blips” y el desarrollo de fracaso virológico ( $p=0,20$ ). Sin embargo, tanto la edad (HR= 1,03 (1,00-1,07)), como el hecho de haber llevado un tratamiento con ITIAN o IP de primera generación (HR= 7,67 (3,45-17,06)), se asocian a un riesgo aumentado de fracaso virológico.

Tabla 22- Relación entre la presencia de “blips” y el tiempo al fracaso virológico ajustado a posibles variables de confusión (según modelo de Regresión de Cox)

<b>VARIABLE</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>p</b>
Nº DE DETERMINACIONES DE CVP	0,73 (0,67-0,80)	0,000
SEXO	1,31 (0,66-2,61)	0,440
<b>EDAD</b>	<b>1,03 (1,00-1,07)</b>	<b>0,045</b>
EX - UDVP	0,58 (0,28-1,20)	0,141
ESTADIO C	0,62 (0,32-1,21)	0,158
GENOTIPO BASAL	0,67 (0,32-1,42)	0,298
CVP BASAL >100.000 cop/mL	1,38 (0,77-2,48)	0,276
> 6 MESES PARA CVP <50 cop/mL	1,22 (0,67-2,21)	0,519
<b>USO INICIAL ITIAN/IPs DE 1º GENERACIÓN</b>	<b>7,67 (3,45-17,06)</b>	<b>0,000</b>
“BLIP”	1,48 (0,81-2,70)	0,200

## 5.5. ¿HAY ALGÚN FACTOR QUE PREDIGA QUE UN PACIENTE CON “BLIPS” VA A PRESENTAR FRACASO VIROLÓGICO?

Sería de alto interés práctico saber, de entre los pacientes que presentan “blips”, si hay algún subgrupo con mayor riesgo de fracaso virológico. Para ello, seleccionando únicamente los pacientes con “blips”, comparamos al grupo de pacientes que a la larga presentan fracaso virológico con aquellos que solo presentan alguna viremia transitoria sin fracaso. No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos (con la excepción, del número de analíticas anuales y del tiempo de seguimiento). Presentamos los resultados del análisis univariante y del multivariante en la tabla 23.

Tabla 23- Características diferenciales de los pacientes con “blips” que fracasan y los que no fracasan (análisis uni y multivariante)

VARIABLE	“BLIPS” SIN FRACASO	“BLIPS” CON FRACASO	UNIVARIANTE P	MULTIVARIANTE P
N	143	24		
Seguimiento (pacientes-año)	1036,9	110,9		
TIEMPO SEGUIMIENTO, mediana (años)	6,9	3,7	0,001	0,127
VARONES (%)	76,2%	66,7%	0,318	0,131
EDAD, media (años)	40,7	40,7	0,645	0,842
EX-UDVP (%)	35,7%	25%	0,308	
SEROLOGÍA VHC + (%)	37,8%	29,2%	0,418	
METADONA (%)	8,4%	0%	0,219	
PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA (%)	39,2%	33,3%	0,587	
ESTADIO C CDC (%)	32,2%	29,2%	0,770	
GENOTIPO BASAL (%)	26,6%	29,2%	0,770	
CVP BASAL >100.000 cop/mL (%)	48,2%	52,2%	0,724	
NADIR CD4+, mediana (CD4+/ $\mu$ L)	174	142	0,953	
TIEMPO DESDE DIAGNÓSTICO HASTA INICIO TAR, mediana (años)	2	0,5	0,164	0,974
TIPO TAR (%)				
- IP	44,1%	50%	0,580	
- ITIAN	55,9%	50%		
USO INICIAL ITIAN/IPs DE 1° GENERACIÓN (%)	55,2%	58,3%	0,778	
TRATAMIENTO SUBÓPTIMO (%)	21%	12,5%	0,334	
>6 MESES PARA CVP < 50 COP/ML DESDE INICIO TAR (%)	33,6%	37,5%	0,707	
ADHERENCIA, media (%)	96,4%	95,4%	0,957	
DETERMINACIONES ANUALES DE CVP, media (N°)	3,0	3,8	0,000	0,000

## **5.6. EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE LOS PACIENTES CON “BLIPS” RESPECTO A LOS QUE MANTIENEN CVP <50 COP/ML**

Para analizar el pronóstico de los pacientes con viremias transitorias en términos clínicos, comparamos el grupo de pacientes que presentan “blips” con el grupo de pacientes que no los tienen. Decidimos excluir del análisis a aquellos pacientes que fracasan, tanto si han tenido “blips” previamente al fracaso (n=24) como si no los han tenido (n=28) para evitar que confundieran los resultados. No obstante, se repitió en un segundo tiempo el mismo análisis pero sin excluir a los pacientes con fracaso y los resultados fueron muy similares.

Se analizaron los siguientes eventos: deterioro de función renal (definido como filtrado glomerular (FG) <60 mL/min al final del seguimiento en pacientes que partían de función renal normal o disminución del FG en más de un 25% si tenían insuficiencia renal previa), evento cardiovascular, enfermedad definitiva de SIDA, neoplasia no definitiva de SIDA, evento hepático (desarrollo de cirrosis hepática si partía de hígado no cirrótico al inicio del seguimiento o primera descompensación de cirrosis durante seguimiento si partía de hígado cirrótico), ingresos hospitalarios, cambios de TAR y *exitus*. Para este análisis, tenemos en cuenta todos los acontecimientos que ocurren desde T0 (primera de las 2 CVP consecutivas <50 cop/mL tras inicio de TAR) hasta el momento en que el paciente fallece, se pierde o el 31 de diciembre de 2013 si no ocurre nada de lo anterior. Los resultados se presentan en la tabla 24.

Tabla 24- Diferencias clínicas entre los pacientes con o sin “blips” (se excluyen pacientes que fracasan en ambos grupos)

VARIABLE	NO “BLIPS” (N= 196)	“BLIPS” (n=143)	IR/OR (IC 95%) p
TIEMPO SEGUIMIENTO			
- Total (pacientes-año)	1000	1269	
- Mediana (años)	4,4	7,3	p=0,000
EVENTO CARDIOVASCULAR			
- Prevalencia (%)	2,6%	8,4%	OR=3,5(1,2-10,2), p=0,015*
- Casos/100 pacientes-año	0,6	1,1	IR=1,8 (0,7-4,9), p=0,213
NEOPLASIA NO DEFINITORIA			
- Casos/100 pacientes-año	1	0,7	IR=0,7(0,3-1,9), p=0,520
ENFERMEDAD DEFINITORIA			
- Casos/100 pacientes-año	1	0,8	IR=0,8(0,3-2,0), p=0,686
EMPEORAMIENTO FUNCIÓN RENAL			
- Casos/100 pacientes-año	0,6	0,6	IR=0,9(0,3-2,9), p=0,889
EVENTO HEPÁTICO			
- Casos/100 pacientes-año	1,2	0,9	IR=0,8(0,3-1,8), p=0,539
Nº INGRESOS (por paciente-año)	0,22	0,18	IR=0,8(0,7-1,0) p=0,022
Nº PAUTAS TAR (Nº por paciente-año)	0,43	0,39	IR=0,9(0,8-1,0),p=0,130
MORTALIDAD (por 100 pacientes-año)	1,7	0,7	IR=0,4 (0,2-1,0),p=0,05*

\* Estas diferencias no se confirman posteriormente en el análisis multivariante

### 5.6.1. Eventos sida y no sida

No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de neoplasias, enfermedades defintorias de SIDA, deterioro de función renal o descompensaciones hepáticas entre ambos grupos.

Sí que existe una diferencia numérica en la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares en ambos grupos (1,1 eventos por 100 pacientes-año en el grupo con “blips” frente al 0,6 en el grupo sin “blips”), aunque no alcanza la significación estadística ( $p=0,213$ ). Al detectar dicha tendencia, procedimos a analizar la prevalencia de enfermedad cardiovascular en ambos grupos detectando un aumento de prevalencia estadísticamente significativo en el grupo de pacientes con “blips” respecto al otro grupo ( $OR=3,5$  (1,2-10,2),  $p=0,015$ ), si bien es verdad que el tiempo de seguimiento es mayor en el grupo sin “blips”. Analizando dicha prevalencia ajustado a otras variables (entre ellas el tiempo de seguimiento), encontramos que el único factor asociado al desarrollo de eventos cardiovasculares es la edad y el sexo masculino, no así la presencia de “blips” (tabla 25).

Tabla 25- Riesgo de evento cardiovascular en pacientes con/sin “blips” ajustado a tiempo de seguimiento y a otras variables

VARIABLE	OR (IC95%)	p
TIEMPO SEGUIMIENTO	1,63 (1,29-2,07)	0,000
<b>SEXO MASCULINO</b>	<b>18,10 (1,34-244,96)</b>	<b>0,029</b>
<b>EDAD</b>	<b>1,09 (1,01-1,19)</b>	<b>0,034</b>
EX - UDVP	2,19 (0,54-8,80)	0,271
TABAQUISMO (activo o pasado)	0,68 (0,15-3,03)	0,608
DIABETES MELLITUS	0 (0-.)	0,999
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	2,05 (0,28-15,14)	0,481
DISLIPEMIA	4,74 (0,25-90,6)	0,302
ESTADIO C	1,22 (0,36-4,20)	0,750
“BLIP”	1,06 (0,29-3,91)	0,934

### 5.6.2. Ingresos hospitalarios

El número de ingresos por cualquier causa ajustado a tiempo de seguimiento es mayor en el grupo de pacientes sin “blips” (0,22 versus 0,18 ingresos por 100 pacientes-año,  $p=0,022$ )

En la tabla 26 se desglosan el total de ingresos durante el seguimiento en ambos grupos de pacientes y sus principales motivos. Como se deduce de dicha tabla, la inmensa mayoría de los ingresos son o bien programados o bien por alguna patología infecciosa, siendo el resto de motivos casi anecdóticos.

Tabla 26- Desglose del total de ingresos durante el seguimiento y sus motivos en pacientes con “blips” (n=143) y sin “blips” (n=196).

	<b>GRUPO SIN “BLIPS” N y % del total</b>	<b>GRUPO CON “BLIPS” N y % del total</b>	<b>TOTAL</b>
<b>TOTAL INGRESOS</b>	<b>220 (100%)</b>	<b>190 (100%)</b>	<b>410 (100%)</b>
Causas infecciosas	78 (35,4%)	49 (25,8%)	127 (31%)
Causas no infecciosos relacionados con VIH	10 (4,5%)	2 (1,1%)	12 (2,9%)
Eventos cardiovasculares	4 (1,8%)	12 (6,3%)	16 (3,9%)
Descompensación hepática	9 (4,1%)	5 (2,6%)	14 (3,4%)
Programados	80 (36,4%)	80 (42,1%)	160 (39%)
Otros	39 (17,7%)	42 (22,1%)	81 (19,8%)

\* Se excluyen en ambos grupos pacientes con fracaso virológico

### 5.6.3. Mortalidad

Las causas de muerte se presentan en la tabla 27. La causa más frecuente en ambos grupos son las neoplasias, mientras que 6 de los 25 pacientes que fallecen lo hacen por muerte súbita o por autolisis.

Tabla 27- Causas de mortalidad en pacientes con y sin “blips”

CAUSAS	NO “BLIPS” (N=196)	NO “BLIPS” (N=196)
NEOPLASIAS	7	3
MUERTE SÚBITA	3	1
INFECCIÓN BACTERIANA	3	1
<i>PNEUMOCYSTIS JIROVECII</i>	0	1
DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA	0	1
HEMORRAGIA CEREBRAL	1	0
BRONCOPATÍA CRÓNICA	1	0
ENCEFALOPATÍA VIH	1	0
AUTOLISIS	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>17</b>	<b>8</b>

NOTA: se han excluido a los 52 pacientes con fracaso, de los cuales fallecen 3: un paciente en el grupo “blips” por complicación infecciosa bacteriana y dos pacientes en el grupo sin “blips”, uno por muerte súbita y el otro por accidente cerebrovascular)

En el análisis univariante, existía un aumento estadísticamente significativo en la tasa de mortalidad en los pacientes sin “blips” respecto a los pacientes con “blips”. Sin embargo, si realizamos el análisis de supervivencia mediante una regresión de Cox, ajustándolo por factores de confusión (tabla 28), observamos que solo la edad se asocia de forma significativa a la mortalidad (HR=1,07 (1,02-1,13), p=0,01). El tabaquismo también está asociado a un mayor riesgo de muerte aunque no llega a cumplir el criterio de significación estadística (HR=7,29 (0,90-59,27), p=0,063). El resto de variables, incluida la existencia de “blips”, no se asocia en nuestra cohorte a la mortalidad.

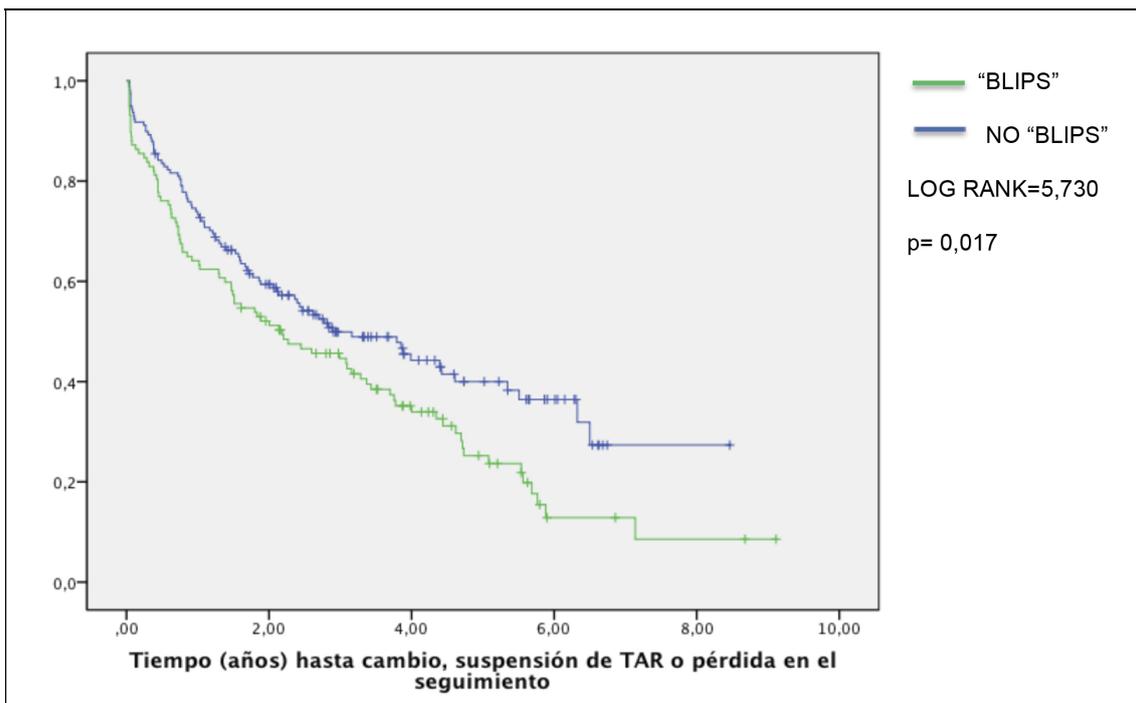
Tabla 28- Modelo de regresión de Cox para analizar el riesgo de mortalidad fracaso en pacientes con “blips” respecto a los pacientes sin “blips”.

VARIABLE	HR (IC95%)	p
SEXO MASCULINO	2,78 (0,61-12,66)	0,186
<b>EDAD</b>	<b>1,07 (1,02-1,13)</b>	<b>0,010</b>
EX - UDVP	1,23 (0,43-3,52)	0,696
TABAQUISMO (activo o pasado)	7,29 (0,90-59,27)	0,063
METADONA	2,24 (0,64-7,90)	0,210
ESTADIO C	1,67 (0,69-4,03)	0,257
FRACASO VIROLÓGICO	0,42 (0,10-1,74)	0,231
“BLIP”	0,485 (0,19-1,25)	0,133

#### 5.6.4. “Durabilidad” de la primera pauta de TAR

Por último, analizamos la “durabilidad “ del primer TAR en los pacientes con o sin “blips”, agrupando para ello en un evento único el hecho de cambiar de tratamiento, suspenderlo durante más de un mes o bien la pérdida inexplicada del seguimiento. Tal y como se refleja en la curva de supervivencia (figura 17), los pacientes con “blips” tienen un tiempo menor hasta dicho evento y la diferencia es estadísticamente significativa (Log Rank 5,730,  $p=0,017$ ).

Figura 17- Tiempo hasta el cambio/suspensión de tratamiento o pérdida de seguimiento, comparando pacientes con o sin “blips”



NOTA: se excluyen pacientes con fracaso virológico en ambos grupos

## 6. FRACASO VIROLÓGICO Y MODIFICACIONES TERAPÉUTICAS

El fracaso virológico se ha definido en este trabajo como la detección consecutiva de dos CVP por encima de 50 cop/mL separadas por más de 6 semanas, así como otra serie de condiciones (véase apartado métodos) siempre que conllevaran un cambio de TAR.

Aunque diverja de la temática principal del presente trabajo, analizamos en cuántos de los pacientes que cumplían estrictamente criterios de fracaso virológico fue necesario un cambio de TAR para conseguir de nuevo una CVP inferior a 50 cop/mL.

De los 391 pacientes que componen nuestra cohorte, 52 de ellos cumplen a lo largo del seguimiento criterios de fracaso virológico, lo que supone una prevalencia del 13,3% y una tasa de incidencia de 2,4 fracasos por 100 pacientes-año de seguimiento.

De los 52 pacientes con criterios de fracaso virológico, solo 31 (60%) precisaron de cambio de TAR para volver a conseguir una CVP por debajo de 50 cop/mL. Este porcentaje es del 67% en los pacientes que fracasan con “blips” previos y del 54% en los que fracasan sin “blips” ( $p=0,337$ ).

Se comparó la adherencia en los pacientes que precisaron cambio de TAR por el fracaso y los que volvieron a conseguir CVP inferior a 50 cop/mL con la misma pauta. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo la adherencia media del 95,6% en los pacientes cuyo fracaso virológico precisa de cambio de TAR y del 98,4% en el resto de pacientes (tabla 29).

Tabla 29- Adherencia en pacientes con fracaso virológico, en función de si precisan o no cambio de TAR para volver a conseguir CVP <50 cop/mL

	PACIENTES QUE PRECISAN CAMBIO TAR TRAS FRACASO	PACIENTES CON FRACASO QUE VUELVEN A CVP<50cop/mL SIN CAMBIO DE TAR	P
ADHERENCIA MEDIA (%)	95,6%	98,4%	0,095
ADHERENCIA MEDIA >90% (%)	86,7%	100%	0,140

## 7. VIREMIAS DETECTABLES DE MUY BAJO NIVEL (20-49 COP/ML): UN ANÁLISIS EXPLORATORIO

Analizamos al subgrupo de pacientes con CVP detectable de muy bajo nivel (20-49 cop/mL) y lo comparamos con el subgrupo de pacientes que se mantiene indetectable por debajo de 20 cop/L sin presentar “blips”.

### 7.1. PREVALENCIA, TASA DE INCIDENCIA Y DESCRIPCIÓN DE LAS VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL

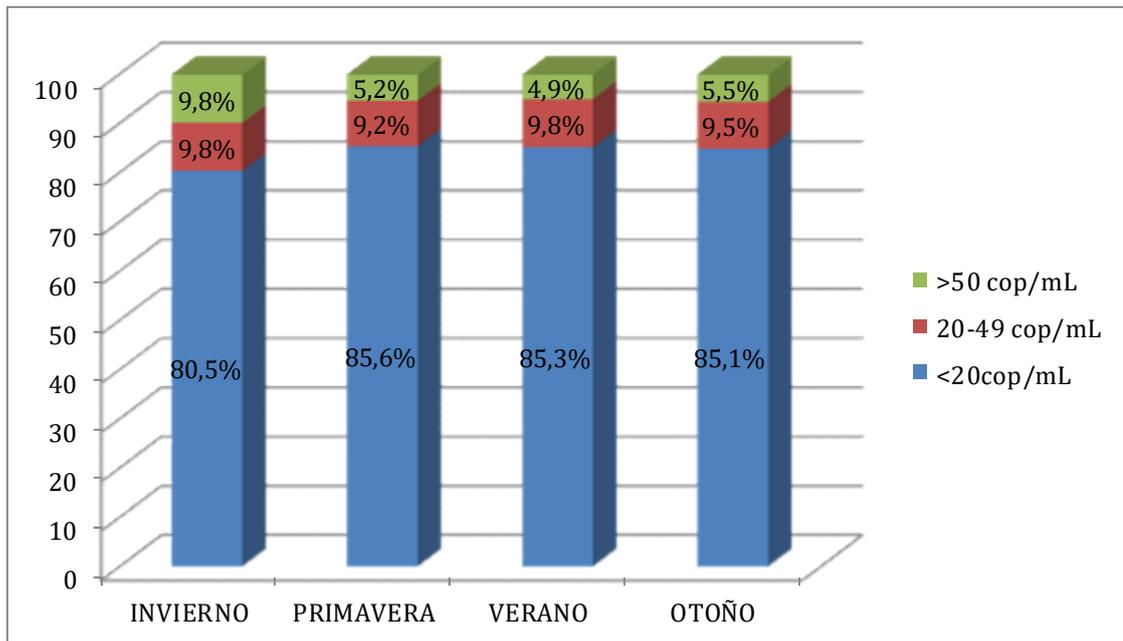
De los 391 pacientes que componen nuestra cohorte, 55 de ellos presentan fracaso virológico, suspensión de tratamiento o final de seguimiento antes del cambio de técnica que tuvo lugar el 14 de abril de 2009 (Cobas® Ampliprep/Cobas® Taqman® HIV-1 Test, v2.0 de Roche®) y que empezó a detectar CVP inferiores a 20 cop/mL. Por tanto, el siguiente análisis, en el que se incluyen los 336 pacientes restantes, comienza el 14 de abril de 2009 y finaliza el 31 de diciembre de 2013 o antes, si el paciente fracasa, se pierde en el seguimiento o suspende el tratamiento durante más de un mes.

Así, la media de seguimiento de estos pacientes es de  $4,3 \pm 0,9$  años con una mediana de 4,6 años (IQR=4,4-4,7) y un total de 1.444 pacientes-año. A estos pacientes se les realizó una media y mediana de 10 determinaciones de CVP con la técnica ultrasensible (IQR=8-12).

Del total de 3.362 determinaciones de CVP en esta época, 322 fueron CVP detectables entre 20 y 49 cop/mL lo que supone un 9,6% del total de las viremias. De estos 336 pacientes, 162 presentan alguna determinación de CVP entre 20 y 49 cop/mL con lo que calculamos una prevalencia del 48,2% y una tasa de incidencia de 22,7 viremias de muy bajo nivel por 100 pacientes-año de seguimiento. De esas 322 CVP detectables de muy bajo nivel, el 61% lo fueron solo de forma transitoria, es decir que en más de la mitad de los casos al repetir la determinación ésta fue de nuevo indetectable por debajo de 20 cop/mL.

Analizando la distribución de las viremias de muy bajo nivel a lo largo de las estaciones del año (recordando que analizamos en este caso todas las viremias detectadas con una única técnica, Cobas® Ampliprep/Cobas® Taqman® HIV-1 Test, v2.0 de Roche®), observamos de nuevo una mayor frecuencia de CVP por encima de 50 cop/mL en los meses de invierno (9,8% frente a 4,9-5,5% en el resto de estaciones), mientras que las viremias de muy bajo nivel, de entre 20 y 49 cop/mL se detectan de forma uniforme a lo largo de todas las estaciones, suponiendo entre un 9,2% y un 9,8% del total de CVP (figura 18).

Figura 18- Porcentaje de viremias superiores a 50 cop/mL y entre 20 y 49 cop/mL del total de CVP solicitadas en función de la estación del año



## 7.2. FACTORES ASOCIADOS A LAS VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL

Para analizar los factores asociados a las viremias de muy bajo nivel quisimos eliminar la posible confusión que pudieran generar los “blips” y el fracaso, excluyendo a estos pacientes del análisis, además de a los 55 pacientes que fracasaron, suspendieron el tratamiento o finalizaron el seguimiento antes de que el umbral de detección de la técnica bajara a 20 cop/mL. Con ello nos quedamos finalmente con una subpoblación de 169 pacientes, de los cuales 68 pacientes (40%) habían presentado al menos una viremia de muy bajo nivel (rango 1-4). Comparamos estos 68 pacientes con los pacientes que se mantienen persistentemente con CVP por debajo de 20 cop/mL. Los resultados están representados en la tabla 30.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante entre ambos grupos en las características basales, excepto en el tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el inicio del TAR, más corto en los pacientes con viremias de muy bajo nivel (0,3 versus 2 años,  $p=0,013$ ), y la adherencia, significativamente mayor en los pacientes que mantienen CVP por debajo de 20 cop/mL (96,8% versus 95,3%,  $p=0,046$ ).

En el análisis multivariante, ajustado al tiempo y al número medio de analíticas anuales, el único factor que se asocia a un riesgo aumentado de viremia de muy bajo nivel es el menor tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del TAR (OR=0,90, IC95% 0,82-0,99, p=0,031)

Tabla 30- Comparación de pacientes que se mantienen en todo momento con CVP <20 cop/mL con los pacientes con algún rebrote virológico de muy bajo nivel entre 20 y 49 cop/mL (análisis uni y multivariante)

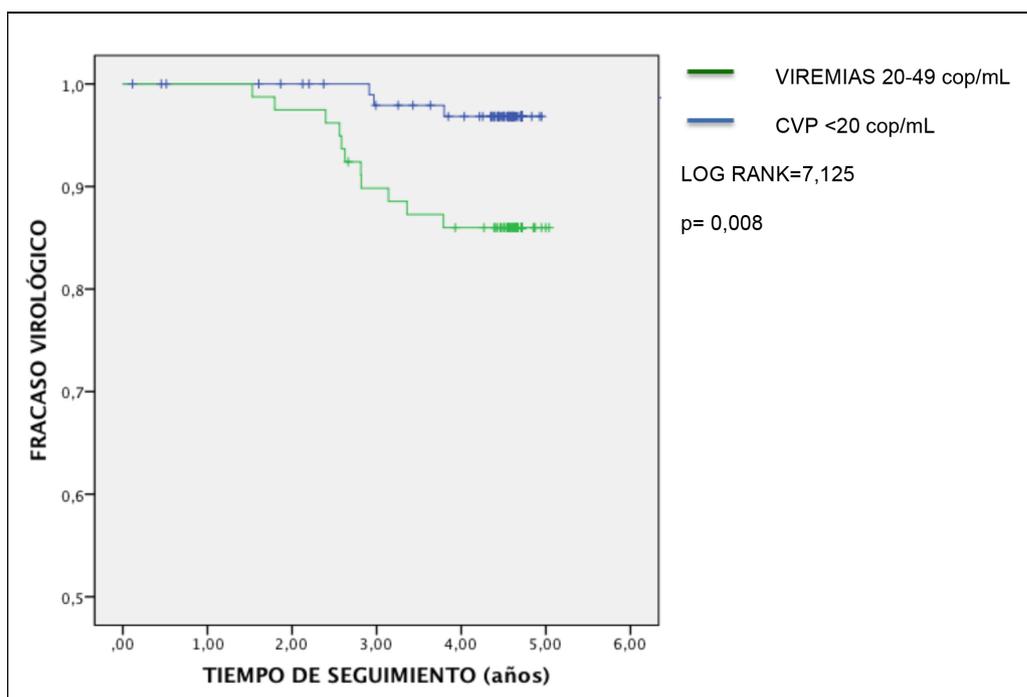
VARIABLE	CVP <20cop/mL	CVP 20-49 cop/mL	p UNIVARIANTE	p MULTIVARIANTE
N	101	68		
Seguimiento (pacientes-año)	433,7	313,3		
TIEMPO SEGUIMIENTO , mediana(años)	4,6	4,7	0,058	0,020
VARONES (%)	70,3%	64,7%	0,445	0,556
EDAD, media (años)	40,8	40,7	0,934	0,905
EX-UDVP (%)	75,2%	85,3%	0,114	0,947
SEROLOGÍA VHC + (%)	31,7%	22,1%	0,171	0,507
METADONA (%)	7,9%	1,5%	0,088	0,394
PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA (%)	31,7%	26,5%	0,467	
ESTADIO C CDC (%)	23,8 %	23,5%	0,972	
GENOTIPO BASAL (%)	38,6%	47,1%	0,271	
CVP BASAL >100.000 cop/mL (%)	29,7	42,6	0,083	0,095
NADIR CD4+, mediana (CD4+/μL)	210	186	0,160	0,686
TIEMPO DESDE DIAGNÓSTICO HASTA INICIO TAR, mediana (años)	2	0,3	0,013	0,031 OR=0,90 (0,82-0,99)
TIPO TAR DE INICIO (%)				
- IP	46,5%	41,2%	0,333	
- ITINN	53,5%	57,4%		
TRATAMIENTO SUBÓPTIMO (%)	18,8%	11,8%	0,220	0,575
>6 MESES PARA CVP < 50 COP/ML DESDE INICIO TAR (%)	23%	29,4%	0,350	
ADHERENCIA, media (%)	95,3%	96,8%	0,046	0,064
DETERMINACIONES ANUALES DE CVP (desde cambio umbral técnica a 20 cop/mL), media (Nº)	2,1	2,2	0,201	

### 7.3. RIESGO DE FRACASO VIROLÓGICO EN LOS PACIENTES CON VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL

Por último, analizamos en esta subpoblación si los pacientes con alguna CVP de muy bajo nivel (20-49 cop/mL) tienen un mayor riesgo de fracaso virológico, comparándolos con los pacientes con CVP mantenida por debajo de 20 cop/mL. Excluimos del análisis, como en el apartado anterior, pacientes con “blips” y pacientes cuyo seguimiento finaliza antes del cambio a la técnica de detección ultrasensible, quedándonos con un total de 183 pacientes, de los cuales 79 presentan viremias de muy bajo nivel.

Sin ajustar por otros factores, existe una mayor prevalencia de fracaso virológico en los pacientes con CVP de muy bajo nivel siendo esta diferencia estadísticamente significativa (13,9% en el grupo de viremia de bajo nivel versus 2,9% en el otro grupo fracasos,  $p=0,005$ ). La figura 19 representa la curva de Kaplan-Meier de tiempo al fracaso, donde se observa también un mayor tiempo hasta el fracaso en los pacientes que se mantienen por debajo de 20 cop/mL respecto a los que presentan alguna viremia de muy bajo nivel (Log Rank=7,125,  $p= 0,008$ ).

Figura 19- Estimación Kaplan-Meier del tiempo hasta el fracaso virológico en función de la detección o no de viremias de muy bajo nivel entre 20 y 49 cop/mL.



Sin embargo, ajustando el análisis por posibles variables de confusión (tabla 31), no encontramos un riesgo aumentado de fracaso virológico en los pacientes con rebrotes virológicos de muy bajo nivel respecto a los pacientes con CVP mantenida por debajo de 20 cop/mL (HR=4,73 (0,91-24,65), p=0,065).

Tabla 31- Modelo de regresión de Cox para analizar el riesgo de fracaso virológico en pacientes con rebrotes virológicos de muy bajo nivel ajustado a otros factores.

VARIABLE	HR (IC95%)	p
Nº DE DETERMINACIONES DE CVP	3,27 (1,21-8,86)	0,020
SEXO MASCULINO	2,11 (0,43-10,36)	0,356
EDAD	1,04 (0,98-1,11)	0,172
EX - UDVP	7,35 (0,62-87,66)	0,115
SEROLOGÍA VHC +	0,41 (0,04-4,50)	0,469
METADONA	0,00 (0-.)	0,984
NADIR CD4+	1,00 (1,0-1,01)	0,556
CVP BASAL >100.000 cop/mL	0,96 (0,28-3,28)	0,948
TIEMPO DESDE DIAGNÓSTICO HASTA INICIO TAR	0,923 (0,78-1,09)	0,344
ADHERENCIA	1,51 (0,90-2,54)	0,117
CVP 20-49 cop/mL	4,73 (0,91-24,65)	0,065

#### 7.4. ASOCIACIÓN DE CVP DE MUY BAJO NIVEL Y “BLIPS”

Analizamos la asociación entre viremias de muy bajo nivel entre 20 y 49 cop/mL y la aparición posterior de “blips”. Tuvimos en cuenta únicamente el primer “blip” por lo que excluimos de este análisis a aquellos pacientes que hubieran presentado su primer “blip” antes del cambio del umbral de la técnica. Comparamos la prevalencia de viremias de muy bajo nivel previa a la aparición de un “blip” con la prevalencia de viremias de muy bajo nivel en aquellos pacientes sin “blips”.

Así, nos quedamos para este análisis con un total de 283 pacientes de los cuales 100 tenían al menos una viremia transitoria por encima de 50 cop/mL. El 30% de los pacientes con “blips” presentaron antes de dicho “blip” una CVP de muy bajo nivel entre 20 y 49 cop/mL, frente al 43,2% de los pacientes sin “blips”(p<0.05); cuando ajustamos esa cifra al tiempo a riesgo, vemos que no existen diferencias significativas entre la incidencia de CVP de muy bajo nivel entre ambos grupos, siendo las cifras casi idénticas (tabla 32).

Tabla 32- Detección de viremias de muy bajo nivel (20-49 cop/mL) previo a “blips” frente a la detección de viremias de muy bajo nivel en el grupo de pacientes sin “blips”.

	N	TIEMPO A RIESGO (pacientes-año)	CVP 20-49 cop/mL (n)	%	p	Nº CVP 20-49 cop/mL POR 100 PACIENTES-AÑO	p
NO“BLIPS”	183	781,3	79	43,2%	p=0,030	10,1	p=0,754
“BLIPS”	100	277,38	30	30%		10,8	



## **VI- DISCUSIÓN**



## **VI- DISCUSIÓN**

1.	CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE	157
1.1.	SELECCIÓN DE LOS PACIENTES	157
1.2.	CARACTERÍSTICAS BASALES	158
2.	REBROTOS VIROLÓGICOS (TRANSITORIOS O NO)	160
2.1.	PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA	160
2.2.	DESCRIPCIÓN DE LOS REBROTOS VIROLÓGICOS	161
2.2.1.	Valor de los rebrotos	161
2.2.2.	Distribución de los rebrotos a lo largo de los meses/estaciones del año	161
2.2.3.	Distribución de los rebrotos en función de la técnica de determinación de CVP	162
2.3.	HISTORIA NATURAL DE LOS REBROTOS VIROLÓGICOS	162
2.4.	¿HAY ALGÚN FACTOR QUE PREDIGA QUE UN REBROTE VIROLÓGICO VA A CONFIRMARSE COMO FRACASO?	163
2.4.1.	Características epidemiológicas-comorbilidad	164
2.4.2.	Características de la infección por VIH previo al inicio del TAR	165
2.4.3.	Tipo de TAR	165
2.4.4.	Evolución desde el inicio del TAR hasta el rebrote virológico	166
2.4.5.	Características del rebrote virológico	166
2.5.	FACTORES ASOCIADOS A REBROTOS VIROLÓGICOS	167
2.5.1.	Características epidemiológicas-comorbilidad	167
2.5.2.	Características de la infección por VIH previo al inicio del TAR	168
2.5.3.	Tipo de TAR	169
2.5.4.	Evolución desde el inicio del TAR	169
3.	REBROTOS TRANSITORIOS DE VIREMIA O “BLIPS”	170
3.1.	PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA	170
3.2.	DESCRIPCIÓN DE LOS “BLIPS”	171
3.3.	FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE “BLIPS”	172
3.3.1.	Características epidemiológicas-comorbilidad	172
3.3.2.	Características de la infección por VIH previo al inicio del TAR	173
3.3.3.	Tipo de TAR	173
3.3.4.	Evolución desde el inicio del TAR	174
3.4.	RIESGO DE FRACASO VIROLÓGICO EN PACIENTES CON “BLIPS”	175
3.4.1.	Prevalencia y tasa de incidencia de fracaso virológico en nuestra cohorte	175
3.4.2.	Asociación entre “blips” y fracaso virológico	177
3.4.3.	Factores asociados al fracaso virológico	178
3.5.	¿HAY ALGÚN FACTOR QUE PREDIGA QUE UN PACIENTE CON “BLIPS” VA A PRESENTAR FRACASO VIROLÓGICO?	180
3.6.	EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TERAPÉUTICA DE LOS PACIENTES CON “BLIPS”	180
3.6.1.	Eventos SIDA y no SIDA	181
3.6.2.	Ingresos hospitalarios	183
3.6.3.	Mortalidad	184
3.6.4.	“Durabilidad” de la primera pauta de TAR	185
4.	FRACASO VIROLÓGICO Y MODIFICACIONES TERAPÉUTICAS	186
5.	VIREMIAS DETECTABLES DE MUY BAJO NIVEL (20-49 COP/ML)	188
5.1.	PREVALENCIA, TASA DE INCIDENCIA Y DESCRIPCIÓN DE LAS VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL	188
5.2.	FACTORES ASOCIADOS A LAS VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL	189
5.3.	RIESGO DE FRACASO VIROLÓGICO EN PACIENTES CON VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL	190
6.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	191
6.1.	DISEÑO	191
6.2.	CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE	192



# 1. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE

## 1.1. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

La pregunta principal del presente trabajo gira en torno a las viremias transitorias en pacientes virológicamente controlados; principalmente conocer con qué frecuencia se enfrentan los clínicos a este problema, qué factores se asocian a su aparición y sobre todo sus consecuencias en términos de fracaso virológico futuro. Es una obviedad que los pacientes que no toman de forma adecuada el tratamiento o dejan de acudir a los controles periódicos tiene un peor pronóstico; este tipo de paciente plantea otro tipo de problemas en el clínico, cuyos esfuerzos deben centrarse en conseguir un seguimiento y toma de tratamiento adecuados, como ocurre en la mayoría de las patologías crónicas.

Quisimos por lo tanto centrarnos en contestar a las preguntas planteadas en un subgrupo de pacientes que hubieran demostrado acudir regularmente a las consultas, tomar el tratamiento aparentemente de forma adecuada y conseguir un buen control virológico desde el inicio del TAR. La elección de algunos de los criterios de selección fue encaminada a intentar delimitar este subgrupo de pacientes: por ejemplo la exclusión de pacientes que tardan más de 1 año en conseguir una CVP < 50 cop/mL y la de aquellos que se pierden en el seguimiento o suspenden el TAR en los primeros 18 meses tras conseguirlo. Con estos dos últimos criterios también excluimos a los pacientes que suspenden el tratamiento precozmente durante más de un mes por indicación médica o que se trasladan precozmente a otro centro para continuar seguimiento; en estos casos, infrecuentes, consideramos que el seguimiento del paciente es insuficiente para incluirlo en el estudio, aunque no haya demostrado un seguimiento inicial irregular.

Con todo esto, de los 718 pacientes inicialmente seleccionados, el 27,1% se excluyen por tardar más de un año en conseguir una CVP inferior a 50 cop/mL, o no conseguirla nunca. Si bien es verdad que muchas guías consideran fracaso virológico cuando no se consigue una CVP por debajo de 50 cop/mL a las 24 semanas de inicio del TAR (22, 24), también aceptan que esto puede ocurrir en casos en los que se parte de CVP basal elevada, principalmente por encima de 100.000 cop/mL(24). Por eso decidimos incluir en nuestro estudio a aquellos pacientes que tardaban entre 6 y 12

meses en conseguir una CVP por debajo de 50 cop/mL, no así los que tardaban más de un año.

Además, el 9,3% de los pacientes suspenden el tratamiento o se pierden en el seguimiento en los primeros 18 meses tras conseguir una CVP por debajo de 50 cop/mL por lo que también se excluyeron.

Gracias a esta “preselección” de pacientes con un buen control virológico inicial, una adecuada toma de tratamiento y un seguimiento regular en consultas, nos encontramos con que, a lo largo del seguimiento, solo 9 pacientes (el 2,3% del total de la muestra) se pierden en el seguimiento.

## **1.2. CARACTERÍSTICAS BASALES**

La primera característica a destacar de nuestra cohorte es que los pacientes iniciaron TAR a lo largo de un periodo de tiempo de 14 años, lo que implica unas diferencias marcadas desde el punto de vista epidemiológico y de manejo clínico y terapéutico de los pacientes de los primeros años respecto a los últimos.

Así, los pacientes que inician TAR los primeros años, han adquirido la infección por VIH con más frecuencia a través de la inyección de drogas por vía parenteral, mientras que con el tiempo ha aumentado la incidencia de nuevas infecciones en pacientes homosexuales y en inmigrantes. Globalmente, la distribución de pacientes por práctica de riesgo en nuestra cohorte se reparte más o menos equitativamente entre la vía heterosexual (32,7%), homosexual (30,4%) y los ex-UDVP (29,2%). Esto contrasta con los datos actuales de la CoRIS, donde se incluyen de forma prospectiva, desde 2004, pacientes con infección por VIH sin TAR previo procedentes de 43 centros españoles. En la actualización realizada en junio de 2014, se calculó que solo el 10% de los 10.469 pacientes incluidos hasta la fecha habían adquirido la infección a través de la inyección de drogas por vía parenteral, mientras que el 59% lo había hecho a través de prácticas homosexuales. Por otra parte, nuestros pacientes son mayoritariamente de origen español (86,3%), mientras que este porcentaje baja hasta un 69% en los pacientes incluidos en la CoRIS hasta junio de 2014 (150).

La elevada proporción de ex-UDVP en nuestra cohorte conlleva además una elevada prevalencia de tabaquismo (el 71% de los pacientes son o habían sido fumadores) y de

consumo excesivo de alcohol (hasta el 29,6% de los pacientes), así como una alta tasa de coinfección por VHC (34,7%).

Llama la atención asimismo en nuestra cohorte, que en el momento de iniciar el TAR, hasta un 28% de los pacientes cumplía criterios de SIDA, el 42,7% presentaba una CVP elevada por encima de 100.000 cop/mL y casi la mitad de ellos partía de una situación inmunológica comprometida, con niveles de CD4+ por debajo de 200 cop/mL. Esto último es en parte consecuencia del cambio en las indicaciones de inicio del TAR: inicialmente se recomendaba solo en casos de enfermedad definitiva de SIDA o CD4+ por debajo de 200 cel/ $\mu$ L, y con los años las indicaciones se han ido ampliando hasta el momento actual en que se recomienda tratamiento de forma universal a todos los pacientes con infección crónica por VIH (20, 21, 23, 24).

Los cambios en el manejo de estos pacientes a lo largo de los años también se reflejan en nuestro trabajo. Por ejemplo, solo en el 33,2% de los casos se disponía de un genotipo basal previo al inicio del TAR, hecho que se explica en gran parte porque hasta el año 2007, las guías españolas no lo recomendaban de forma rutinaria (55). De hecho, el porcentaje de pacientes con genotipo basal va aumentando con los años, siendo de 0% para los pacientes que inician TAR antes del año 2000 y del 62% para los que lo hacen más allá del año 2009.

De los 130 pacientes con genotipo basal, el 15,5% tienen alguna mutación a ITIAN, mientras que ninguno tiene mutaciones a ITINN, y solo un paciente tiene una mutación primaria a IP. Respecto a otras cohortes, la tasa de resistencias primarias a ITIAN es algo mayor, mientras que es menor para los otros dos grupos de fármacos (52-54, 151, 152).

De la misma forma, las pautas de inicio de TAR recomendadas han variado mucho a lo largo de los años, fundamentalmente en función de la aparición progresiva de nuevos fármacos (más eficaces y mejor tolerados) y de los ensayos clínicos que se han ido realizando. Así, destaca en nuestra cohorte un porcentaje nada desdeñable de pacientes, hasta un 36,3%, cuya primera pauta de TAR incluye al menos un fármaco ITIAN de los de “primera generación” (principalmente AZT); hay que tener en cuenta que la zidovudina estuvo entre los fármacos recomendados en las pautas de inicio en nuestras guías nacionales hasta el año 2007 (55) y que los ITIAN actualmente recomendados en forma de combo (Truvada® o Kivexa®), no se comercializaron hasta mediados del año 2005 y estuvieron disponibles en nuestro centro en el año 2006.

Además, a finales de los 90 y principios de los años 2000, existía una práctica clínica bastante habitual consistente en simplificar el tratamiento desde una triple terapia basada fundamentalmente en IPs a un tratamiento subóptimo basado únicamente en ITIAN (Trizivir®), una vez que el paciente hubiera conseguido una CVP por debajo de 50 cop/mL, con el fin de disminuir el número de comprimidos y mejorar la adherencia. Esto ocurre en 45 pacientes de nuestra cohorte. Por lo tanto, nos encontramos con que de los 391 pacientes, el 42,5% llevan, al menos temporalmente, una pauta de tratamiento que actualmente no recomienda ninguna guía de práctica clínica de nuestro medio, por su mayor toxicidad y menor eficacia (153-156)

## **2. REBROTOS VIROLÓGICOS (TRANSITORIOS O NO)**

### **2.1. PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA**

La mitad de nuestros pacientes, tras conseguir una CVP repetida por debajo de 50 cop/mL con TAR, presentan a lo largo del seguimiento un repunte virológico por encima de 50 cop/mL, que puede o no confirmarse en una segunda determinación. Esto se traduce en una incidencia de 15,8 rebotes por 100 pacientes-año de seguimiento. Es por tanto incuestionable que se trata de un problema muy frecuente en la práctica clínica.

Nuestras cifras son en general superiores a las descritas en la literatura, si bien la prevalencia de rebotes depende del tiempo de seguimiento, por lo que para comparar datos entre cohortes, sería más apropiado comparar tasas de incidencia, cifras que se calculan con menor frecuencia en los trabajos publicados. Muy probablemente nuestras cifras son mayores porque la mediana de seguimiento de nuestros pacientes es larga (5,7 años); de hecho Moore y Sklar (47, 48), en sus cohortes de pacientes, calculan una prevalencia de rebotes de 35 y 38,8% respectivamente, pero la mediana de seguimiento de sus pacientes es notablemente más corta que en nuestro caso (56 semanas para el primero y 69 para el segundo).

Otra posible causa de que nuestra cifra de prevalencia sea más elevada que en otros trabajos, es la definición de repunte virológico que empleamos. Por ejemplo, en un

trabajo español con un seguimiento de los pacientes mayor que el nuestro (46), describen una prevalencia de rebrotes de 28,6% en un periodo de 8 años; sin embargo, solo contabilizan los repuntes de entre 50 y 500 cop/mL, lo que explica que las cifras en este caso también sean menores.

## **2.2. DESCRIPCIÓN DE LOS REBROTOS VIROLÓGICOS**

### **2.2.1. Valor de los rebrotes**

El 75% de los rebrotes virológicos, transitorios o no, que ocurren en nuestro medio, son de bajo nivel (inferiores a 200 cop/mL).

### **2.2.2. Distribución de los rebrotes a lo largo de los meses/estaciones del año**

Analizando su distribución a lo largo de los meses del año, vemos un predominio de episodios en el mes de enero (ajustado por el número de CVP solicitadas cada mes) y en general en invierno, donde el 7,5% de las determinaciones de CVP corresponden a viremias por encima de 50 cop/mL frente a una media de 4,8% en el resto de estaciones del año. Calculamos así un OR de 1,6 (1,3-2) de rebrote virológico en invierno respecto al resto de estaciones ( $p < 0,001$ ). Esto apoyaría la teoría etiopatogénica que sugiere que puede haber un aumento transitorio de CVP durante los procesos infecciosos o tras una vacunación (ambos procesos más frecuentes en los meses de otoño e invierno), como consecuencia de una estimulación antigénica y una activación inmune secundaria de células infectadas por el virus que se encontraban previamente en estado latente. Aunque esta teoría está ampliamente aceptada, muy pocos son los trabajos que lo han estudiado en la práctica clínica. Destacamos uno de los pocos, publicado en 2008, donde encuentran, en una cohorte europea de 4.447 pacientes, un número de rebrotes estadísticamente superior en los meses de otoño e invierno (5,2%) respecto a los meses más cálidos (4,6%)(142).

### **2.2.3. Distribución de los rebrotes en función de la técnica de determinación de CVP**

Otra de las teorías que intentan explicar los repuntes de CVP en pacientes virológicamente controlados apunta a las diferentes técnicas de determinación de CVP como posible causa.

Hay trabajos que demuestran un aumento de viremias detectables con la versión 2.0 de Ampliprep/Cobas® Taqman® HIV-1 (Roche®) respecto a la versión 1.0 (74). Esto se cumple en nuestra cohorte, donde el 6,4% de las CVP son superiores a 50 cop/mL con la versión 2.0 frente al 3,1% con la versión 1.0 ( $p < 0,001$ )

De la misma forma, Grennan y cols. demuestran tanto en el análisis univariante como en el multivariante que la técnica Cobas Amplicor (Roche®), basada en amplificación de la secuencia, está asociada a una menor tasa de “blips” que la técnica branched-DNA assay, basada en amplificación de la señal (RR= 0,69 (0,55–0,88),  $p < 0,01$  en el análisis multivariante) (82). Ambas diferencias se demuestran también en nuestro análisis, donde el 2,8% de las CVP son superiores a 50 cop/mL con la técnica Cobas Amplicor frente al 7,6% con b-DNA (OR=2.9 (1.7-4.7),  $p < 0,001$ ).

El aumento de CVP detectables que se observa en el periodo anterior a 2005 puede tener, además de la técnica (b-DNA assay), otra posible explicación; las CVP solicitadas en esa época corresponden a pacientes que con frecuencia iniciaron TAR con tratamientos de primera generación como hemos comentado con anterioridad, o simplificaron precozmente a pautas basadas únicamente en ITIAN, por lo que la menor potencia de esos tratamientos, como se comentará más adelante, podría estar detrás del aumento de repuntes virológicos en esas fechas.

### **2.3. HISTORIA NATURAL DE LOS REBROTOS VIROLÓGICOS**

En nuestra cohorte, la gran mayoría de los rebrotes virológicos por encima de 50 cop/mL en pacientes virológicamente controlados (86%) son transitorios y no se confirman como fracaso.

La proporción de rebrotes virológicos transitorios en nuestra cohorte es algo mayor que la descrita en otras publicaciones, probablemente por la preselección de pacientes que hemos realizado, excluyendo a aquellos con mala adherencia al tratamiento y

seguimiento irregular en consultas, cuya probabilidad de fracaso ante un primer rebrote virológico es claramente mayor que en un paciente que toma de forma adecuada el tratamiento. Por ejemplo, García-Gascó y cols. describen una proporción de viremias transitorias del 70% dentro de los rebrotes de entre 50 y 500 cop/mL (46), y cifras similares describen en otras cohortes (49, 50); un estudio norteamericano de 448 pacientes describe cifras muy semejantes a las nuestras, con un 87% de los rebrotes virales que se confirman como transitorios (48).

De los 167 pacientes con viremias transitorias o “blips”, el 57% se mantiene con CVP indetectable tras ese primer episodio mientras que 28% repite “blips” sin llegar a fracasar, y 24 pacientes (el 14%) presentan fracaso virológico (15 de ellos tras primer episodio de “blip” y 9 tras más de un episodio de viremia transitoria). Globalmente, en nuestro medio, ante un primer episodio de rebrote de CVP, antes de repetir la determinación, calculamos que en uno de cada 4 casos (26,7%) ese paciente presentará fracaso virológico en ese momento o a lo largo del seguimiento. Sin embargo, si repetimos el análisis y confirmamos que ese primer rebrote es transitorio, nos encontramos con que el riesgo de fracaso virológico futuro es de un 14% de los casos, cifra muy similar a la cifra de 13% calculada para los pacientes sin “blips”. Esto nos indica en primer lugar que ante un rebrote de CVP en un paciente previamente suprimido virológicamente, es imprescindible repetir la determinación para comprobar si es o no transitoria; para ello, habrá que dejar pasar un mínimo de 4-6 semanas tal y como indican nuestras guías de práctica clínica (24).

#### **2.4. ¿HAY ALGÚN FACTOR QUE PREDIGA QUE UN REBROTE VIROLÓGICO VA A CONFIRMARSE COMO FRACASO?**

Sería de gran interés para el clínico determinar cuáles son los factores predictores de que un primer rebrote virológico vaya a confirmarse como fracaso y no como “blip”. Para estudiar este aspecto en nuestra cohorte, realizamos un análisis univariante para comparar a los pacientes cuya primera viremia detectable se confirma (n=28) y aquellos cuyo rebrote es transitorio (n=167). Con excepción del número de analíticas realizadas en uno y otro grupo, en el resto de variables las diferencias halladas no son estadísticamente significativas, debido en gran medida al pequeño tamaño muestral del

grupo con viremias confirmadas. Los principales resultados del análisis son los siguientes:

#### **2.4.1. Características epidemiológicas-comorbilidad**

Los pacientes cuya primera viremia detectable se confirma como fracaso virológico tienden a ser con mayor frecuencia varones (85,7% versus 74,9%) y con una edad media algo mayor (44,2 versus 40,9 años), diferencias estadísticamente no significativas. Hay un predominio de pacientes HSH entre los pacientes que fracasan (35,7% frente a 26,3% en el grupo cuya primera viremia es transitoria), estando los demás grupos de riesgo representados en proporciones similares. Esta diferencia, si bien no es estadísticamente significativa, es llamativa teniendo en cuenta que el grupo de riesgo que clásicamente se ha asociado a un mayor riesgo de fracaso son los pacientes ex-UDVP y no los HSH (60). Probablemente esta asociación se deba a que una importante proporción de los pacientes ex-UDVP presenta una mala adherencia al tratamiento, cosa que no ocurre en nuestra cohorte debido a los criterios de selección que hemos elegido.

En una serie española que incluye 2.720 pacientes encuentran también en el análisis univariante que una mayor edad se asocia a un mayor riesgo de que una primera CVP se confirme ( $p < 0,05$ ), aunque esta asociación no se demuestra en el análisis multivariante. No encuentran tampoco asociación con el sexo ni con la práctica de riesgo, aunque también en esta cohorte el grupo de HSH es el mayoritario dentro de los pacientes cuya primera viremia detectable se confirma (46).

No hay ningún paciente en tratamiento sustitutivo con metadona en el grupo que fracasa mientras que representan un 7,2% en el otro grupo (esta diferencia viene probablemente favorecida por una mayor representación del grupo de ex-UDVP en el grupo con viremias transitorias). La prevalencia de coinfección por VHC y de patología psiquiátrica en seguimiento es similar en ambos grupos. Ninguna de las diferencias comentadas demuestra ser estadísticamente significativa.

En resumen, no encontramos diferencias epidemiológicas ni en comorbilidad entre los pacientes cuyo primer rebrote es transitorio y aquellos cuya primera CVP detectable se confirma como fracaso virológico.

### **2.4.2. Características de la infección por VIH previo al inicio del TAR**

Respecto a la situación de los pacientes previo al inicio del TAR, el nadir de CD4+ fue similar en ambos grupos, así como la proporción de pacientes con CVP superior a 100.000 cop/mL. Llama la atención un porcentaje mayor de sujetos con infección sintomática por VIH en el grupo con viremia detectable confirmada (57,2% con estadios B o C frente al 46,1% en el otro grupo). Respecto al tiempo de diagnóstico de la infección antes de inicio del tratamiento, es notablemente más corto en los pacientes cuyo primer repunte viral es un fracaso, probablemente reflejo de una infección más avanzada. Ninguna de estas diferencias cumple criterios de significación estadística.

### **2.4.3. Tipo de TAR**

Tanto el tipo de TAR utilizado de inicio (basado en IPs o ITINN), como la frecuencia de uso de fármacos de primera generación (principalmente ITIAN como AZT, ddI, d4T) en la primera línea de tratamiento o tras simplificación precoz son similares en ambos grupos. Sí que destaca sin embargo una mayor frecuencia de tratamientos subóptimos (monoterapias, biterapias y pautas basadas únicamente en ITIAN) previo al rebrote en pacientes que fracasan virológicamente (28,6%) respecto a aquellos cuya primera viremia es transitoria (19,8%)  $p=0,290$ . Similares resultados, pero estadísticamente significativos, encuentran en una cohorte suiza de 2.055 pacientes, donde calculan un OR=1,67 (1,06-2,63) para la asociación entre tratamientos subóptimos (mono o biterapias) y el riesgo de que una viremia detectable se confirme (78).

Un estudio norteamericano que incluye 448 pacientes, analiza las diferencias en el TAR entre los pacientes con viremias transitorias y confirmadas, sin hallar disparidades en función del uso o no de IPs en la pauta de TAR, pero encontrando que los pacientes cuyo rebrote se confirma han recibido previamente un mayor número de fármacos antirretrovirales (48), aspecto que no hemos analizado en nuestro trabajo. García-Gascó y cols., sin embargo, sí que analizan, como nosotros, el uso de pautas con 3 ITIAN sin hallar diferencias entre el grupo con primera viremia transitoria o confirmada; tampoco encuentran diferencias en función del uso o no de IPs o ITINN en la pauta de TAR (46).

#### **2.4.4. Evolución desde el inicio del TAR hasta el rebrote virológico**

Tampoco parecen existir diferencias significativas en el tiempo desde el inicio del TAR hasta conseguir una CVP por debajo de 50 cop/mL, ni en la adherencia según registros de farmacia hospitalaria durante el año previo al rebrote virológico. De hecho, llama la atención los altos niveles de adherencia observados en ambos grupos (96,2% y 97,8%), que se deben muy probablemente a la preselección realizada para el estudio, excluyendo a los pacientes que no acuden a consulta, suspenden tratamiento o se pierden en el seguimiento de forma precoz tras inicio de TAR. En la serie española ya mencionada (46), tampoco encuentran diferencias en función de la adherencia, que miden también según registros de farmacia hospitalaria y mediante cuestionarios rellenados por el paciente.

La única variable para la cual encontramos en nuestra cohorte diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos es en el número medio de determinaciones anuales de CVP previo al rebrote, más alto en el grupo de pacientes que fracasa (3,7 versus 3,1,  $p < 0,001$ ). Teniendo en cuenta que en todos los casos se trata de pacientes que han presentado un rebrote virológico que hay que confirmar en un nuevo análisis, dos posibles explicaciones a este hallazgo son una mayor complejidad clínica del paciente o una sospecha del médico acerca de un mayor riesgo de fracaso virológico.

#### **2.4.5. Características del rebrote virológico**

Respecto a las características del rebrote, desde el punto de vista temporal ocurre en ambos grupos pasados los dos años desde la primera CVP por debajo de 50 cop/mL. Esta cifra es muy similar a la hallada en el trabajo de García-Gascó (46), donde analizan los rebotes virológicos entre 50 y 500 cop/mL, y calculan que ocurren tras una mediana de 22,8 meses desde la primera CVP indetectable.

Uno de los pocos factores que han demostrado algunos autores que predice el que un repunte de CVP sea un fracaso y no un “blip” es el valor de dicho repunte, de tal forma que a mayor CVP, mayor probabilidad de que se trate de un fracaso. Así, por ejemplo, un trabajo británico encuentra que cuando el rebrote es superior a 400 cop/mL en el 51% de los casos se confirma como fracaso mientras que esto solo ocurre en el 8% de los casos cuando el rebrote es inferior a 200 cop/mL (47). Similares resultados

encuentran en una publicación suiza cuyos datos se publicaron en 2002, y que calculan para el valor del rebrote virológico un  $OR=0,85$  ( $0,75-0,98$ ) de probabilidad de que no se confirme (50). Dos publicaciones españolas confirman esta hipótesis: García-Gascó demuestra un mayor riesgo de fracaso virológico cuando el rebrote supera las 120 cop/mL (46) mientras que Navarro y cols. lo hacen para un valor de 200 cop/mL (51).

En nuestros pacientes, sin embargo, no se aprecian claras diferencias en cuanto al valor de la CVP en pacientes con viremia transitoria respecto a los pacientes con viremias confirmadas. La mediana es similar en ambos grupos (83 cop/mL en los primeros y 88 cop/mL en los segundos), así como el porcentaje de viremias por encima de 200 cop/mL (23,4% y 25% respectivamente). Sí que parece haber una mayor proporción de viremias por encima de 1.000 cop/mL en el grupo que fracasa (14,3% versus 7,2%), sin que la diferencia llegue a ser estadísticamente significativa, probablemente por el pequeño tamaño muestral (solo 28 pacientes en el grupo que fracasa). De hecho, de los pacientes con un primer rebrote superior a 1.000 cop/mL, el 25% presentan criterios de fracaso con la segunda determinación mientras que esto solo ocurre en un 13,4% cuando el primer rebrote es inferior a 1.000 cop/mL.

Por ello y por los resultados de otros trabajos ya reportados, consideramos que el clínico debe estar especialmente alerta cuando un primer rebrote virológico supera las 1.000 cop/mL, probablemente porque el riesgo de que se trate de un fracaso sea mayor que con CVP menores. De hecho, muchos autores hablan de viremias transitorias o “blips”, únicamente cuando las CVP transitorias son por debajo de 1.000 cop/mL o incluso de 200 cop/mL, considerando que con cifras mayores se trata ya de un fracaso virológico (24).

## **2.5. FACTORES ASOCIADOS A REBROTOS VIROLÓGICOS**

Analizamos los posibles factores asociados a un rebrote de CVP (transitorio o no) en pacientes con CV previa por debajo de 50 cop/mL con los siguientes resultados:

### **2.5.1. Características epidemiológicas-comorbilidad**

Existe una mayor proporción de varones y de ex-UDVP en el grupo de pacientes con repunte de CVP (76,4% y 32,8% respectivamente) frente al 68,4% y 25,5% en el

grupo de sujetos que mantienen una CVP por debajo de 50 cop/mL a lo largo del seguimiento ( $p > 0,05$  en ambos casos). En el análisis multivariante, no se confirma la asociación entre rebrotes virológicos y práctica de riesgo; sin embargo, en el caso del sexo, ajustado al resto de variables de confusión, calculamos un  $OR = 1,60$  ( $0,95-2,72$ ) para los varones que se acerca al límite de la significación estadística ( $p = 0,08$ ).

No parecen existir diferencias en la edad, la coinfección por VHC, el tratamiento sustitutivo con metadona o la patología psiquiátrica.

En la cohorte madrileña presentada por García-Gascó, no encuentran diferencias en cuanto a la edad, práctica de riesgo, ni en el sexo entre ambos grupos (46).

### **2.5.2. Características de la infección por VIH previo al inicio del TAR**

Los pacientes que presentan un rebrote de CVP presentan al inicio del TAR una enfermedad más evolucionada con una mayor frecuencia de pacientes con  $CVP > 100.000$  cop/mL ( $49,5\%$  versus  $36,2\%$ ,  $p = 0,009$ ) y con alguna enfermedad diagnóstica de SIDA ( $31,3\%$  versus  $24,5\%$ ,  $p = 0,134$ ).

Llama la atención una importante diferencia en cuanto al porcentaje de pacientes que disponen de un genotipo basal previo al inicio del TAR, notablemente menor en el grupo de pacientes que presenta un rebrote virológico ( $28,2\%$  frente a  $38,3\%$ ,  $p = 0,035$ ). Interpretamos esta diferencia como un reflejo indirecto de que los pacientes que con más frecuencia presentan rebrote virológico son los que cronológicamente antes han iniciado TAR, ya que la realización rutinaria de genotipo basal no se recomendó en nuestras guías hasta el año 2007 (55). De hecho, estos resultados son consistentes con las diferencias halladas en cuanto al tipo de TAR recibido como veremos más adelante y, de hecho, ajustado a posibles variables de confusión en el análisis multivariante, el genotipo basal deja de asociarse a la presencia de repuntes virales.

No parecen existir diferencias ni en el nadir de  $CD4+$  ni en el tiempo que pasa desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el inicio del tratamiento.

En la cohorte británica analizada por Geretti y cols., encuentran como en nuestro caso una CVP basal más alta en los pacientes con rebrotes virológicos ( $OR = 1,21$   $IC_{95\%}$   $1,01-1,45$ ,  $p = 0,04$ ), así como un nivel de  $CD4+$  más bajos previo al inicio del TAR ( $OR = 0,91$   $IC_{95\%}$   $0,94-0,99$ ,  $p = 0,02$ ), circunstancia que no se reproduce en nuestra cohorte (49).

### 2.5.3. Tipo de TAR

En el análisis univariante, no se detectan diferencias en función de si el TAR inicial estaba basado en IPs o en ITINN. Sin embargo, un número mayor de pacientes en el grupo que presenta rebrote (21% versus 15,3%,  $p=0,142$ ) ha llevado o lleva en el momento del rebrote un TAR subóptimo (mono o biterapia) y sobre todo existe una llamativa proporción mayor de pacientes que han recibido tratamientos antiguos actualmente no recomendados en las guías de los países desarrollados (55,4% versus 29,6%,  $p<0,001$ ). Esta diferencia se mantiene en el análisis multivariante y consideramos por tanto que el hecho de llevar tratamientos de “primera generación” (incluyendo aquí los pacientes que simplifican precozmente a régimen con ABC/3TC/AZT), probablemente debida a su menor potencia, es el factor que más influye en la aparición durante el seguimiento de viremias detectables en pacientes virológicamente controlados (OR=4,37 (2,36-8,10)  $p<0,001$  en el análisis multivariante).

Una asociación similar había sido descrita por Geretti y cols., donde analizan si el tratamiento de los pacientes se basa en IP, ITINN o 3 ITIAN, encontrando prevalencia mayor de rebotes virológicos en los pacientes con 3 ITIAN y menor en los pacientes con ITINN. Encuentran asimismo un mayor riesgo de rebotes en los pacientes con un mayor número de pautas de TAR previas, reflejo probablemente también de un subgrupo de pacientes con más años de evolución de la infección (49); esta última asociación también se describe en el trabajo publicado por Moore y cols.(47).

### 2.5.4. Evolución desde el inicio del TAR

No existen diferencias desde el punto de vista de la adherencia al tratamiento entre los pacientes con y sin repuntes virales, llamando de nuevo la atención en este análisis los altos niveles de adherencia registrados en la farmacia hospitalaria (96,5% y 95,7% respectivamente), consecuencia, según nuestra opinión, de una selección de la muestra rigurosa para excluir de nuestra cohorte a los pacientes con toma irregular del tratamiento.

Sí que detectamos en el análisis univariante (no confirmado en el multivariante), una mayor proporción de pacientes que tardan más de 6 meses en conseguir una CVP por debajo de 50 cop/mL tras inicio de TAR en los pacientes con rebotes virológicos,

circunstancia probablemente relacionada con que exista en este grupo una mayor proporción de pacientes con CVP basal elevada por encima de 100.000 cop/mL.

Por otra parte el número de analíticas realizadas en el grupo con rebrotes (hasta el momento del rebrote) es algo mayor (3,2 al año frente a 2,9 en el grupo con CVP mantenida por debajo de 50 cop/mL, diferencia estadísticamente significativa pero clínicamente poco relevante), y el tiempo de seguimiento es más corto (esto último se explica fácilmente ya que para este análisis el seguimiento finaliza en el momento de rebrote virológico si este ocurre). No consideramos estas diferencias de interés clínico pero si variables que incluimos en el análisis multivariable para ajustarlo de forma adecuada (ya que, como es lógico, a más tiempo de seguimiento y a mayor número de análisis solicitados, mayor probabilidad de detectar un rebrote de CVP)

### **3. REBROTOS TRANSITORIOS DE VIREMIA O “BLIPS”**

#### **3.1. PREVALENCIA Y TASA DE INCIDENCIA**

Son varias los factores que dificultan conocer cuál es la frecuencia real con la que ocurren los “blips”, y sobre todo comparar los datos entre las diferentes cohortes, entre los que destacamos los dos siguientes:

- La mayoría de los trabajos hablan de prevalencia y no de incidencia, por lo que el tiempo de seguimiento de cada cohorte hace que las cifras varíen mucho.
- La definición de “blip” suele variar entre los diferentes estudios, estableciéndose en algunos un valor límite superior, que de sobrepasarse, no se incluye como “blip” aunque sea transitorio (este límite suele ser de 1.000 cop/mL aunque en ocasiones baja hasta 400-500 cop/mL) (68); incluso a menudo se mezcla el concepto de “blip” con el de viremia de bajo nivel (que implica una cifra baja de CVP pero que puede repetirse en sucesivas determinaciones).

En nuestro estudio el tiempo de seguimiento es largo (2.163 pacientes-año), y hemos sido en cierta forma “laxos” en la definición de “blip”, ya que consideramos como tal cualquier determinación de CVP por encima de 50 cop/mL (sin poner límite

superior como en muchos trabajos) que vuelve a disminuir por debajo de 50 cop/mL al repetir el análisis. Estas dos circunstancias podrían aumentar las cifras de “blips” respecto a las descritas en otras publicaciones. En contrapartida, el hecho de incluir únicamente pacientes con aparente buena adherencia al tratamiento y regularidad en sus controles podría disminuir la cifra respecto a otras cohortes.

Con todo esto encontramos una cifra de prevalencia de viremias transitorias de 42,7% y una tasa de incidencia de 11,2 episodios por 100 pacientes-año de seguimiento. La prevalencia se encuentra está en el límite superior a la notificada por otros autores, que sitúan dicha cifra entre un 11 y un 40% (82), probablemente por un seguimiento más largo en el caso de nuestros pacientes; sin embargo, la tasa de incidencia, que refleja mejor en nuestra opinión la magnitud del problema, es muy similar a la descrita en otras cohortes; una de las de mayor tamaño muestral, por ejemplo (82), que incluye 3.550 pacientes con una media de seguimiento de 2,7 años, calcula una tasa de incidencia de 11,2 “blips” por 100 pacientes-año. Otros autores publican cifras algo mayores, en torno a los 20 episodios por 100 pacientes-año (48, 82).

### **3.2. DESCRIPCIÓN DE LOS “BLIPS”**

En nuestra cohorte las características de las viremias transitorias son muy similares a las descritas en otras publicaciones. Así, se trata por lo general de viremias de bajo nivel (mediana de 83 cop/mL), siendo el 79% CVP inferiores a 200 cop/mL. En la cohorte de 3550 pacientes de Grennan y cols., describen un 85% de los episodios con CVP inferiores a 200 cop/mL (82); el resto de trabajos, en general, arrojan cifras similares (81, 83).

En nuestro estudio, los “blips” ocurren tras una media y mediana respectivas de 3,3 y 2,3 años desde la consecución de una CVP por debajo de 50 cop/mL con el TAR y el 66% de los pacientes que las presentan, tiene un episodio único a lo largo del seguimiento, cifras similares también a las de otras cohortes; por ejemplo, un estudio norteamericano publicado en 2005 calcula que el 34% de los pacientes tiene al menos un “blip”, y de ellos, el 64% solo presenta un episodio a lo largo de 24 meses de seguimiento de media (81).

Además, de nuevo se repite el patrón temporal que veíamos al analizar los rebrotes virológicos (transitorios o no), observando que los “blips” son más frecuentes en el mes de enero, y en general durante los meses de invierno, calculando una OR de viremia transitoria de 1,8 (1,4-2,3) en los meses de invierno respecto al resto de estaciones del año. Esto apoya, como ya hemos comentado, una posible relación entre los procesos infecciosos más frecuentes en esta época y los repuntes transitorios de CVP, a través de una estimulación antigénica de células que se encuentran en estado latente.

### **3.3. FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE “BLIPS”**

Uno de los objetivos principales del presente trabajo es intentar esclarecer cuales son los pacientes con un mayor riesgo de presentar “blips” a lo largo del seguimiento. Para ello realizamos un análisis uni y multivariante con las diferentes variables de interés, pero excluimos para ello del análisis a los pacientes que acaban fracasando en el grupo “sin blips”, para evitar la posible confusión generada por estos pacientes. No obstante, se repitió el mismo análisis sin excluirlos y los resultados apenas variaron.

#### **3.3.1. Características epidemiológicas-comorbilidad**

El desarrollo de “blips” se asoció en el análisis univariante con el sexo masculino y con haber adquirido la infección por VIH a través de la administración de drogas por vía parenteral, sin que ninguna de las asociaciones cumpla criterios de significación estadística ni en el análisis uni ni en el multivariante. No se apreciaron diferencias respecto a la edad, el consumo de metadona, la coinfección por VHC o la patología psiquiátrica. Por tanto, en nuestra cohorte, no hay ningún factor epidemiológico ni de comorbilidad que influya en el desarrollo de “blips”.

De los trabajos publicados que analizan este aspecto, destacamos el de Sklar y cols., en el que no encuentran asociación entre la edad, sexo, raza, práctica de riesgo ni el nivel educativo y el desarrollo de “blips” (48). En una cohorte canadiense de 3.550 pacientes encuentran sin embargo en el análisis univariante una asociación entre los “blips” y la adquisición de la infección por relaciones homosexuales, asociación que no se confirma en el análisis multivariante (82).

### 3.3.2. Características de la infección por VIH previo al inicio del TAR

Los pacientes con “blips”, según resultados del análisis univariante, iniciaron TAR con una enfermedad más evolucionada: mayor frecuencia de diagnóstico de SIDA (31,7% versus 24,5%,  $p=0,125$ ), CVP basal más elevada (48,8% de los pacientes con CVP  $>100.000$  cop/mL en el grupo con “blips” frente al 36,2% en el otro grupo,  $p=0,02$ ), sin hallarse diferencias respecto al nadir de CD4+.

De nuevo hay una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes con genotipo basal, menos frecuente en el grupo con “blips” (26,9% versus 38,3%,  $p=0,02$ ), y encontramos para explicarlo el mismo argumento utilizado que en el caso de los pacientes con rebrotes virológicos. Los pacientes que inician TAR los primeros años del estudio (antes de 2005-2007) no suelen tener genotipo basal porque no se realizaba como práctica clínica habitual, y son estos mismos pacientes los que con frecuencia iniciaban TAR con fármacos “antiguos”, que como veremos en el siguiente apartado son las que se relacionan con mayor fuerza con el desarrollo de viremias transitorias. Ninguna de las variables mencionadas en este apartado demuestra una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de “blips” en el análisis multivariante.

Los canadienses en el trabajo publicado por Grennan y cols. también encuentran asociación entre una CVP basal superior a 100.000 cop/mL, el estadio C de los CDC, así como con unos CD4+ basales más bajos y el riesgo de viremia transitoria (82). Esta última asociación, no demostrada en nuestra cohorte, se ha descrito también en otras publicaciones (81).

### 3.3.3. Tipo de TAR

Respecto al TAR, la proporción de uso de IPs e ITINN es casi idéntica en ambos grupos, no así el uso de fármacos de los definidos como de “primera generación”, mucho más frecuentes en el grupo con “blips” (55,7% versus 29,6%,  $p<0,001$ ). El uso de estos fármacos es la única variable que se asocia en el análisis multivariable, ajustado entre otros al tiempo de seguimiento y al número de analíticas realizadas, con el desarrollo de “blips”, con una OR de 3,4 (1,95-5,92),  $p<0,001$ .

Si bien no encontramos en nuestra cohorte relación entre el uso de IPs o ITINN y el desarrollo de “blips”, esta asociación ha sido descrita por algunos autores, como el

grupo canadiense liderado por Grennan, donde demuestran asociación entre IPs y “blips” tanto en el análisis univariante como en el multivariante (82); si bien es verdad que se trata de pacientes que inician TAR en una época más reciente que la nuestra, es decir que no influye en su análisis, como lo hace en el nuestro y resulta determinante, el uso de fármacos de primera generación, principalmente ITIAN (AZT, ddI, d4t...).

La asociación que demostramos en nuestro análisis entre fármacos “antiguos” y “blips”, además de ser plausible biológicamente por la menor potencia de estos fármacos, ha sido demostrada en otros trabajos no como factor de riesgo de “blips” sino como factor de riesgo de viremias repetidas de bajo nivel así como de riesgo de rebrote virológico, transitorio o no (47, 49, 50, 71).

### **3.3.4. Evolución desde el inicio del TAR**

Los pacientes con “blips” tardan más tiempo en conseguir una CVP inferior a 50 cop/mL desde el inicio del TAR (el 34,1% tardan más de 6 meses frente al 25,1% en los pacientes sin “blips”) y esta asociación roza el nivel de significación estadística en el análisis univariante ( $p=0,06$ ), no así en el multivariante. Esta asociación es paralela a la ya mencionada de un mayor riesgo de “blips” en pacientes que parten de CVP basales elevadas, ya que el tiempo en conseguir una CVP indetectable depende, en gran medida, de la CVP basal.

El seguimiento en los pacientes con “blips” es muy inferior (normal puesto que el análisis finaliza en el momento del “blip”) y el número de analíticas mayor, respecto al grupo con CVP mantenida por debajo de 50 cop/mL por lo que introducimos esas dos variables en el análisis multivariante.

Por último, no se aprecian diferencias entre ambos grupos en la adherencia según registros de farmacia hospitalaria (recordemos que se mide la adherencia en el año previo al “blip” en los pacientes con viremias transitorias y en el resto se hace una media de la adherencia durante todo el seguimiento), de nuevo con cifras medias muy elevadas en ambos grupos, superiores al 95%.

En contraposición, existen dos trabajos donde se sugiere una menor adherencia en pacientes con “blips” que lleven tratamiento basado en un IP; en ambos casos el sistema de medir la adherencia difiere del nuestro. El primero analiza la adherencia en pacientes procedentes de dos ensayos clínicos mediante un sistema electrónico de monitorización

diario, concluyendo que en la semana previa a la detección de la viremia transitoria, los pacientes presentaban una peor adherencia que los pacientes que mantenían CVP por debajo de 50 cop/mL(87). Al tratarse de pacientes procedentes de ensayo clínico, es de suponer que, como en nuestro caso, eran pacientes con supuesta regularidad en la toma del tratamiento. Por ello, queda la duda de si, en nuestro caso, debiéramos haber analizado la adherencia en un intervalo menor de tiempo previo al “blip” (un mes por ejemplo) para ser capaces de detectar pequeñas irregularidades en la toma del tratamiento en fechas cercanas al “blip”.

El segundo trabajo es uno publicado en 2005 que analiza los niveles farmacológicos en pacientes con y sin “blips”, demostrando niveles infraterapéuticos en mayor proporción en el primer grupo. Por una parte, los niveles sanguíneos son una medida muy indirecta de la adherencia (puede que los “blips” se asocien a unos niveles infraterapéuticos, pero éstos pueden deberse a una inadecuada adherencia o a otras causas como interacciones farmacológicas, malabsorción, pesos extremos, variabilidad individual...) y por otra parte este trabajo se aleja mucho de la práctica clínica habitual (en la cual no se miden las concentraciones plasmáticas de los fármacos antirretrovirales salvo en casos muy concretos), por lo que resulta menos representativo.

### **3.4. RIESGO DE FRACASO VIROLÓGICO EN PACIENTES CON “BLIPS”**

Uno de los objetivos fundamentales de la presente tesis, y una cuestión que preocupa al clínico es si un paciente que a lo largo del seguimiento, presenta rebrotes virales transitorios, tiene a la larga un riesgo aumentado de fracaso virológico. Como hemos visto previamente, los “blips” se dan con gran frecuencia en la práctica clínica diaria, hasta en un 43% de los pacientes aparentemente bien controlados.

#### **3.4.1. Prevalencia y tasa de incidencia de fracaso virológico en nuestra cohorte**

En cifras globales en nuestra cohorte, encontramos una prevalencia de fracaso del 13,3% y una tasa de incidencia de 2,4 fracasos por 100 pacientes-año de seguimiento.

Una vez más, la comparación de estas cifras con las de otras cohortes reviste una cierta complejidad por varios motivos: el motivo fundamental es la falta de unanimidad

en la definición de fracaso virológico: muchos trabajos elevan la cifra habitual de 50 cop/mL a 200 o 400 cop/mL el umbral por encima del cual se define el fracaso virológico, mientras que otros trabajos incluyen, no solo a los pacientes que fracasan tras haber conseguido una CVP indetectable, sino también aquellos que no consiguen una CVP por debajo de 50 cop/mL en un determinado intervalo de tiempo tras inicio de TAR (habitualmente 6-12 meses) o incluso aquellos cuya CVP no disminuye lo suficiente tras inicio de tratamiento.

Por otra parte, sabemos que las tasas de fracaso virológico han ido disminuyendo con los años, a medida que han ido mejorando los fármacos disponibles y que ha ido cambiando el perfil de los pacientes con infección por VIH (pasando de ser mayoritariamente ex-UDVP a una mayor proporción de HSH) (59-61, 157). Esto complica la comparación de cifras entre cohortes, ya que con frecuencia los pacientes proceden de épocas diferentes. Por último, no es inhabitual que las cifras de fracaso se den en términos de prevalencia y no de tasas de incidencia, por lo que el tiempo de seguimiento de cada estudio puede hacer variar mucho las cifras.

Intentado buscar trabajos cuyos criterios no difirieran mucho del nuestro, destacamos un estudio británico que incluye 1.386 pacientes que inician TAR entre los años 1996 y 2005 y donde definen fracaso como una CVP confirmada por encima de 400 cop/ml (partiendo de CVP<50 cop/mL previa) o una única determinación por encima de 400 cop/mL seguida de cambio de TAR. Encuentran así una tasa de incidencia de 2,3 fracasos por 100 pacientes-año, cifra muy similar a la nuestra; si bien es verdad que su definición de fracaso es algo más “laxa” (lo que infravaloraría las cifras) y que incluye pacientes con inicio de tratamiento en la era más precoz del TAR pero no en la más reciente de tratamiento como nosotros (lo que en cambio tendería a aumentar las cifras)(49).

En nuestro medio, datos de la CoRIS calculan en una cohorte de 1.512 pacientes que inician TAR entre 2008 y 2010 (es decir sin incluir los primeros años de TAR como nosotros), y con un seguimiento medio bastante más corto que el nuestro (media de un año de seguimiento), una prevalencia de fracaso con el primer régimen de TAR de 13,5%, definido como dos CVP consecutivas por encima de 50 cop/mL (62). Es decir que encuentran cifras similares pero incluyendo solo pacientes que inician TAR con regímenes en principio “modernos” y con un tiempo de seguimiento bastante inferior al nuestro. Esto nos hace pensar que probablemente tengamos en nuestra cohorte menos

fracaso que la descrita en la cohorte española, y ello se deba en gran medida a la preselección que hemos realizado para nuestro estudio, excluyendo pacientes que abandonan el seguimiento o el tratamiento, o cuya adherencia al tratamiento es irregular desde un principio.

### 3.4.2. Asociación entre “blips” y fracaso virológico

En una primera estimación, calculamos la prevalencia y tasa de incidencia de fracaso virológico en el grupo de pacientes con “blips” y sin “blips”, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. En el caso de los pacientes con “blips”, encontramos una prevalencia del 14% y una tasa de incidencia de 2,1 fracasos por 100 pacientes-año mientras que en el grupo de pacientes sin “blips” las cifras respectivas son de 13% y de 2,8 fracasos por 100 pacientes año. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en este análisis bruto sin ajustar por otras variables.

Para confirmar este primer hallazgo, quisimos ajustar el análisis por las posibles variables de confusión mediante un modelo de Regresión de Cox. Confirmamos que el hecho de presentar viremias transitorias no está asociado a un mayor riesgo de fracaso virológico (HR=1,48 (0,81-2,70), p=0,20).

Recordemos que en la literatura hay publicaciones que reafirman nuestro hallazgo mientras que algunas lo contradicen. En general, los trabajos que utilizan nuestra misma definición de “blip” (viremia transitoria por encima de 50 cop/mL en paciente con CVP previa indetectable), apoyan nuestros resultados. Como ejemplos, destacamos dos grandes cohortes: una de 5.040 pacientes procedentes de dos medios muy diferentes (Australia y países asiáticos en vías de desarrollo) (83) y otra de 1.674 enfermos estadounidenses (90), donde no encuentran asociación entre “blips” y fracaso virológico.

En contrapartida, existen otros trabajos que apoyan la hipótesis contraria (82, 91), sin embargo, una vez más, la falta de homogeneidad en las definiciones complica la generalización de los resultados. Tanto en el trabajo de Grennan y cols. (82) como en el de Easterbrook y cols. (91) encuentran un riesgo aumentado de fracaso virológico en los pacientes con “blips” pero definiendo “blip” como CVP por encima de 500 y 400 cop/mL respectivamente. Datos de la cohorte suiza recientemente publicados demuestran una asociación lineal entre el valor del “blip” y el riesgo de fracaso

virológico, si bien cuando categorizan dicho valor, solo demuestran un riesgo significativamente mayor de fracaso virológico en el subgrupo de pacientes cuya viremia transitoria está entre 500 y 999 cop/mL (92). También demuestran un mayor riesgo de fracaso a mayor número de “blips”, aspecto que no hemos analizado en nuestro trabajo por el pequeño número de pacientes con más de un episodio de viremia transitoria. Hay que puntualizar, además, que en la cohorte suiza incluyen pacientes con buena e irregular adherencia al tratamiento (medida por cuestionarios) y en el subgrupo de pacientes con mala adherencia no consiguen demostrar la asociación entre magnitud del “blip” y riesgo de fracaso, por la intensa asociación que tiene, per se, la mala adherencia con el fracaso virológico.

Teniendo en cuenta el menor tamaño de nuestra cohorte y que más de 3 cuartas partes de nuestras viremias transitorias son de bajo nivel (por debajo de 200 cop/mL), es posible que nuestra muestra no sea suficiente para analizar el riesgo de fracaso de los pacientes que presentan viremias transitorias pero con CVP elevadas, que es el escenario donde se ha conseguido demostrar la asociación entre “blips” y fracaso. A esto hay que sumarle el hecho de que nuestra cohorte está compuesta por pacientes con muy buena adherencia media al tratamiento, por lo que probablemente los resultados de la cohorte suiza no sean del todo aplicables a nuestra selección de pacientes.

### **3.4.3. Factores asociados al fracaso virológico**

Sí que encontramos en nuestra cohorte asociación entre una mayor edad (HR=1,03 (1,00-1,07)),  $p=0,045$ ) y un mayor riesgo de fracaso virológico. Asimismo, el uso inicial de fármacos de primera generación incluyendo la simplificación inicial a Trizivir® se asocia en nuestra cohorte a un riesgo casi 8 veces mayor de fracaso virológico (HR=7,67 (3,45-17,06),  $p<0,001$ ).

Respecto a la edad, un gran estudio multicéntrico con 2.890 pacientes publicado por Lampe y cols., (60) concluyó que una menor edad se asociaba con un mayor riesgo de fracaso virológico (OR=0,88 (0,80-0,98), si bien es verdad que dicha cohorte incluye pacientes predominantemente HSH (más de un 43%) y con una mediana de edad bastante inferior a la nuestra (35 años frente a los 41 de la nuestra). Esta podría ser una posible explicación a los hallazgos aparentemente contradictorios entre este trabajo y el nuestro. En esta cohorte incluyen pacientes más jóvenes, cuya posible “inmadurez” y pobre conciencia de enfermedad podría estar asociada a una peor adherencia y un mayor

riesgo de fracaso. En nuestra cohorte sin embargo, con las tres principales categorías de riesgo representadas en porcentajes muy similares, con una mediana de edad mayor y sobre todo habiendo excluido los pacientes con mala adherencia al tratamiento, la edad avanzada podría aumentar el riesgo de fracaso virológico por los mismos motivos que influye negativamente en la mayoría de los eventos clínicos (mayor comorbilidad de los pacientes, mayor polimedicación, inmunosenescencia...).

Sin embargo, a tenor de los rangos de valor de los HR, llama mucho más la atención la asociación del fracaso virológico con el uso de fármacos de primera generación (AZT, ddI, d4T y en menor medida saquinavir e indinavir potenciados con ritonavir). Este hallazgo es muy congruente con el descenso progresivo de la tasa de fracaso virológico que se ha objetivado con los años. El estudio de Lampe y cols. antes mencionado (60), que incluye pacientes que inician TAR entre 1996 y 2002, demuestra una disminución de la prevalencia de fracaso desde un 22,8% en los pacientes que inician TAR en 1996 hasta un 8,2% en los que lo inician en 2002. En la misma línea, el estudio norteamericano NA-ACCORD demuestra en pacientes que inician TAR entre 1996 y 2005 una disminución de las tasas de incidencia de un segundo fracaso virológico de 56 a 16 casos por 100 pacientes-año (cifras por otra parte muy superiores a las nuestras, entre otras cosas porque consideran fracaso a toda CVP superior a 1.000 cop/mL tras inicio de un tratamiento nuevo y porque son pacientes de una era muy precoz). Y por último, la serie más extensa que incluye 81.738 pacientes y cuyos datos se han publicado en 2016, demuestra una disminución en la prevalencia de fracaso desde un 61,5% en los años 1997-1998 hasta un 9,7% en los años 2009-2011 (61).

En nuestro caso, hemos considerado que era más adecuado ajustar el análisis al tipo de fármacos empleados y no al año de inicio de TAR por haber varios años de transición (entre 2002 y 2006 principalmente) en que se empleaban tanto los fármacos “antiguos” que ya no aparecen en nuestras guías como los fármacos actuales.

Por otra parte, no encontramos, al contrario que otros trabajos, asociación entre el sexo, la práctica de riesgo, el diagnóstico previo de SIDA, la realización de un genotipo basal, la CVP basal superior a 100.000 cop/mL o el hecho de tardar más de 6 meses en conseguir una CVP por debajo de 50 cop/mL y el riesgo de fracaso virológico. Por ejemplo, Lampe y cols. encuentran, además de la edad ya mencionada, los siguientes factores de asociación con el fracaso: la práctica de riesgo diferente de las relaciones homosexuales, el diagnóstico de SIDA, la CVP basal elevada y el tratamiento con

saquinavir. Geretti y cols., por su parte, encuentran un riesgo aumentado de fracaso en mujeres, en pacientes que reciben IPs y en aquellos con viremias persistentes de bajo nivel entre 50 y 400 cop/mL (49). Delaugerre y cols., según datos recién publicados, concluyen que la época cronológica reciente, un nivel de CD4+ mayor y una TAR de inicio basado en inhibidores de la integrasa o en ITINN se asocian a un menor riesgo de fracaso virológico (61).

Concluimos por tanto que, en una cohorte cuidadosamente seleccionada como la nuestra, en que se incluyen únicamente paciente que acuden regularmente a la consulta y con una adherencia media superior al 95% según registros de farmacia, los únicos factores asociados a un mayor riesgo de fracaso virológico son el uso de pautas de tratamiento menos potentes (principalmente ITIAN de primera generación o simplificación precoz a pautas basadas solo en 3 ITIAN) y en menor medida la edad, no habiéndose demostrado un mayor riesgo de fracaso en los pacientes con viremias transitorias.

### **3.5. ¿HAY ALGÚN FACTOR QUE PREDIGA QUE UN PACIENTE CON “BLIP” VA A PRESENTAR FRACASO VIROLÓGICO?**

No encontramos en nuestro análisis ningún factor que prediga cuáles son los pacientes con “blips” que tienen un mayor riesgo de fracaso virológico en un futuro, aunque la potencia del análisis se ve reducida por el pequeño número de pacientes que fracasan dentro del grupo de pacientes con “blips” (n=28).

### **3.6. EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TERAPEUTICA DE LOS PACIENTES CON “BLIPS”**

Para analizar únicamente la influencia de los “blips” en la evolución clínica de los pacientes, decidimos excluir de este análisis a los 52 pacientes de la cohorte que acaban presentando fracaso virológico, para que el fracaso no actuara como factor de confusión. No obstante se repitió el análisis sin excluir a estos pacientes con resultados muy similares.

### 3.6.1. Eventos SIDA y no SIDA

En nuestra cohorte, el hecho de presentar viremias transitorias detectables no parece aumentar el riesgo de eventos SIDA ni de otros eventos no SIDA analizados como las neoplasias no definitorias de SIDA, el deterioro de función renal o las descompensaciones hepáticas. Llama la atención una incidencia casi idéntica de neoplasias no definitorias (1 casos por 100 pacientes-año en el grupo sin “blips” y 0,7 en el grupo con “blips”) que de enfermedades definitorias de SIDA (1 caso por 100 pacientes-año en el grupo sin “blips” y 0,8 en el grupo con “blips”), teniendo en cuenta que todos los pacientes pertenecen a la era TARGA y se han excluido los pacientes con fracaso virológico.

En efecto, 19 pacientes desarrollan durante el seguimiento eventos SIDA, 7 de ellos tuberculosis pero en el resto de casos la patología es muy variada (linfomas no Hodkin, neumonías por *Pneumocystis jirovecii*, neoplasias de cérvix...). Si bien es verdad que estos pacientes inician tratamiento en situación de inmunodepresión importante (mediana del nadir de CD4+ de 165 cel/ $\mu$ L), la mayoría se recuperan bien desde el punto de vista inmunológico de tal forma que la mediana de CD4+ al final del seguimiento es de 445 cel/ $\mu$ L. La explicación que encontramos a este hecho es que una gran parte de los eventos ocurren en una fase muy inicial tras conseguir una CVP por debajo de 50 cop/mL por lo que en muchos casos se trataría de síndromes de reconstitución inmunológica.

La tasa global calculada para las neoplasias no definitorias de SIDA se sitúa en la media de la descrita en otras cohortes. Sabemos que su incidencia ha ido aumentando con los años desde la introducción del TAR a medida que iba aumentando la supervivencia de los pacientes con infección por VIH, oscilando entre el 0,4-1,5 por 100 personas-año (158-161). Las cifras varían, claro está en función del diseño de los estudios, de las características de los pacientes y del tipo de centro.

Respecto a las tasas de incidencia de disfunción renal y de descompensación hepática o desarrollo de cirrosis, son sensiblemente mayores que las descritas por ejemplo en la cohorte española CoRIS (162): en dicha cohorte calculan una incidencia de evento renal de 0,34 por 100 pacientes-año (más baja que la nuestra de 0,6), mientras que la tasa de incidencia de evento hepático es de 0,45 por 100 pacientes-año (también más baja que la nuestra global, calculada en 1 caso por 100 pacientes-año de seguimiento). Una posible explicación a esta mayor incidencia en nuestra cohorte es que

la cohorte CoRIS incluye solo pacientes desde 2004, por tanto su perfil es el de pacientes algo más jóvenes, con predominio de HSH, con menor comorbilidad y con una menor prevalencia de tabaquismo (que en nuestra cohorte llega al 72%) y de coinfección por VHC (35% en nuestra cohorte).

Análisis aparte merecen los eventos cardiovasculares. La tasa de incidencia global en nuestra cohorte se sitúa en 0,8 eventos por 100 pacientes-año de seguimiento; inicialmente llamaba la atención en el análisis una mayor incidencia en pacientes con “blips” (1,1), respecto a los pacientes sin “blips”, si bien esta diferencia no tenía significación estadística. Por ello, ampliamos un poco este análisis comparando primero las prevalencias, donde sí encontramos un riesgo aumentado de evento cardiovascular en los pacientes con viremias transitorias (8,4% frente a 2,6%, OR=3,5 (1,2-10,2) p=0,015). Sin embargo, nos propusimos confirmar estos hallazgos iniciales con un análisis multivariante que lo ajustara por las principales variables de confusión, encontrando que en nuestra cohorte, los únicos factores asociados con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular fueron el sexo masculino (OR=18,1 (1,3-245), p=0,029) y la edad (OR=1,09 (1,01-1,19), P=0,034). La presencia de viremias transitorias no se asoció a un riesgo aumentado de evento cardiovascular durante el seguimiento (OR=1,06 (0,29-3,91)). Llama la atención que tampoco el tabaco demuestre aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, y esto probablemente se deba a la elevadísima prevalencia global de tabaquismo en la cohorte (72%), repartida de forma similar en ambos grupos.

Apenas existen publicaciones que analicen si existe un mayor riesgo de eventos clínicos en relación al desarrollo de viremias transitorias. La mayoría de los trabajos se centran en el riesgo de fracaso virológico y cuando analizan eventos clínicos, no lo hacen en pacientes con “blips” sino que suelen analizar pacientes con CVP detectable de bajo nivel (independientemente de que sea o no transitoria). Hasta ahora no se ha demostrado por tanto un peor pronóstico clínico en relación al desarrollo de viremias transitorias.

Cooper y cols. analizaron en un estudio publicado en 2015 el riesgo de progresión de fibrosis hepática en 3 grupos de pacientes: pacientes con CVP <50 cop/mL, pacientes con “blips” y pacientes con una CVP > 1.000 cop/mL o una CVP repetida por encima de 50 cop/mL. Solo demostraron una mayor progresión de la fibrosis en este último grupo, sin que los “blips” demostraran estar asociados a una peor evolución hepática (125). Un

estudio publicado en 2012 por Zhang y cols. analizó el riesgo de eventos no SIDA en pacientes que, tras haber conseguido una CVP indetectable, presentan rebrotes virológicos (transitorios o no). No encuentran asociación entre las viremias inferiores a 400 cop/ml (de las cuales el 75% son transitorias) y el riesgo de eventos cardiovasculares, renales o hepáticos. Solo encuentran un riesgo aumentado de patología cardiovascular en los pacientes con CVP (transitorias o no) superiores a 400 cop/mL. (124).

Por tanto, y teniendo en cuenta que entre el 75 y el 80% de los “blips”, en la nuestra y en otras cohortes son viremias por debajo de 200 cop/mL, concluimos según nuestros datos que no parece existir un riesgo aumentado de eventos SIDA ni no SIDA en pacientes con viremias transitorias; nuestros datos son coherentes con los resultados de otros estudios, si bien es verdad que nuestro tamaño muestral probablemente sea insuficiente para analizar este aspecto con una potencia suficiente.

### **3.6.2. Ingresos hospitalarios**

Analizando el número de ingresos hospitalarios ajustado al tiempo de seguimiento, calculamos 0,22 ingresos por paciente-año en el grupo de pacientes con CVP<50 cop/mL y 0,18 en el grupo de pacientes con “blips”. Esta diferencia, si bien es clínicamente muy poco llamativa llega a ser estadísticamente significativa sugiriendo un mayor número de ingresos en los pacientes con CVP mantenida por debajo de 50 cop/mL.

Desglosando el total de ingresos en función del motivo, observamos que el 39% del total de ingresos son programados, siguiéndole en orden de frecuencia los ingresos por patología infecciosa (globalmente el 31% del total de ingresos).

Llama la atención la baja tasa de ingresos por descompensación hepática en una cohorte con un tercio de pacientes con coinfección VIH/VHC, si bien es verdad que solo el 7,4% de los pacientes tienen una cirrosis hepática al final del seguimiento.

De estos datos extraemos dos principales conclusiones: por una parte, que gracias al TAR actualmente el primer motivo de ingreso de los pacientes con infección por VIH son los ingresos programados; en segundo lugar, que los pacientes con “blips” no parece que ingresen con más frecuencia que aquellos que mantienen una CVP <50 cop/mL.

### 3.6.3. Mortalidad

La tasa global de mortalidad en nuestra cohorte se calcula en 1,1 por 100 pacientes-año de seguimiento, con un total de 28 fallecimientos. Destaca entre las causas de muerte, 5 casos de muerte súbita y 2 autolisis. Recordemos la alta prevalencia de sujetos con patología psiquiátrica (35,3%) a lo que hay que añadir que 14 pacientes recaen en la drogadicción por vía parenteral durante el seguimiento y 28 siguen tratamiento sustitutivo con metadona (que se ha relacionado con prolongación del intervalo QT).

Esta tasa de mortalidad es similar a la reportada en la cohorte CoRIS (1,3 por 100 pacientes-año), que incluye pacientes con infección por VIH a partir de 2004, pero independientemente de que fracasen virológicamente o que tomen o no adecuadamente el tratamiento (162). En un trabajo publicado en 2015 que incluye 17.902 pacientes procedentes de Europa y Norteamérica con criterios de selección similares al nuestro (pacientes que inician TAR de 1997 en adelante y que consiguen en menos de 9 meses una CVP confirmada indetectable), encuentran una tasa de mortalidad algo menor, de 0.7 por 100 pacientes-año (77).

Para comparar la supervivencia en pacientes con o sin “blips” excluimos como ya hemos comentado a los pacientes que fracasan en ambos grupos; así, la tasa de mortalidad de los pacientes con “blips” quedaría en un 0,7 por 100 pacientes-año mientras que sería de un 1,7 por 100 pacientes-año en los pacientes con CVP<50cop/mL. Por tanto, sin ajustar por otros factores de confusión, el análisis sugeriría un aumento de mortalidad estadísticamente significativo en los pacientes con CVP<50 cop/mL. Sin embargo, realizando el análisis de supervivencia mediante un modelo de Regresión de Cox ajustado a otras variables, comprobamos que solo la edad (HR=1,07 (1,02-1,13), p=0,010) está asociada a una mayor mortalidad mientras que la asociación entre tabaquismo y mortalidad roza la significación estadística (HR=7,29 (0,90-59,27, p=0,063). En nuestra cohorte, por lo tanto, la presencia o no de “blips” no se asocia con una mayor mortalidad (HR=0,42 (0,10-1,74), p=0,231).

Como ocurre con los eventos SIDA y no SIDA, apenas hay trabajos que analicen si los “blips” se asocian o no a una mayor mortalidad, ya que suelen incluir en el mismo grupo a pacientes con “blips” y a aquellos que mantienen CVP detectables persistentes de bajo nivel. Destacamos los resultados de una cohorte canadiense de 1.674 pacientes en la que comparan la supervivencia en pacientes con “blips” y en pacientes con viremias persistentes aunque de corta duración; estos últimos tienen un riesgo

aumentado de mortalidad. No comparan sin embargo la mortalidad con respecto a los pacientes de esa misma cohorte que mantienen una CVP < 50 cop/mL.(90).

Concluimos por tanto de nuevo que aunque probablemente nuestro trabajo no tenga potencia suficiente para llegar a conclusiones definitivas, no parece que los “blips” se asocian a un mayor riesgo de mortalidad.

#### **3.6.4. “Durabilidad” de la primera pauta de TAR**

Definimos “durabilidad” de la primera pauta de TAR el tiempo desde que se inicia hasta que se modifica el TAR, se suspende o el paciente se pierde en el seguimiento. El análisis Kaplan-Meyer revela una “durabilidad” significativamente mayor en el grupo de pacientes sin “blips” (p=0,017).

Teniendo en cuenta que no parece haber, según los análisis anteriores, una asociación entre “blips” y fracaso virológico, una posible explicación a esta diferencia sea la percepción subjetiva del médico de riesgo de fracaso virológico del paciente, lo que le lleva a modificar con más frecuencia el tratamiento aunque no cumpla criterios de fracaso virológico. Es decir, en ciertos casos, puede que el facultativo se precipite en la toma de decisiones y ante un paciente con más de un episodio de viremia transitoria decida modificarle el tratamiento, o incluso, como se hacía en los primeros años de TAR, se decida a suspender temporalmente el tratamiento para realizar un genotipo (esta práctica hoy en día no se recomienda, siendo preferible realizar el genotipo mientras el paciente toma su tratamiento, aun en el caso de que esté fracasando).

#### 4. FRACASO VIROLÓGICO Y MODIFICACIONES TERAPÉUTICAS

En nuestro estudio, definimos como fracaso virológico la detección consecutiva de dos CVP por encima de 50 cop/mL separadas en el tiempo por al menos 6 semanas, independientemente de que conlleve o no un cambio de tratamiento (incluimos además como fracaso otra serie de condiciones minoritarias pero siempre que implicaran un cambio de TAR). Esta es la definición empleada por las guías españolas de GeSIDA (24) así como en las americanas de la IAS o en las europeas de la EACS (20, 22). Las guías americanas del DHSS y del ACTG y las británicas, tienen criterios menos estrictos, utilizando el umbral de 200 cop/mL en la definición (21, 23). Independientemente del límite de CVP utilizado, ninguna de las guías impone como requisito para hablar de fracaso virológico el hecho de que haya que modificar el TAR para volver a conseguir una CVP indetectable. Y sin embargo esta es una situación que no es infrecuente en la práctica clínica habitual, y quisimos cuantificarla en nuestra cohorte.

Así, de los 52 pacientes que cumplen en nuestra cohorte criterios de fracaso virológico, solo 31 (60%) precisaron de cambio de TAR para volver a presentar una CVP mantenida por debajo de 50 cop/mL. Datos recientes de la cohorte suiza determinan que el 22% de los pacientes con CVP confirmada entre 21 y 400 cop/mL, vuelven a conseguir CVP <20cop/mL con la misma pauta de tratamiento (71).

Una de las posibles explicaciones a este hecho podría ser un problema de adherencia al tratamiento; es decir, que las CVP repetidas por encima de 50 cop/mL coincidieran con una época en la que el paciente toma inadecuadamente el tratamiento, y por tanto, al volver a tomarlo de forma regular vuelve a conseguir una CVP indetectable. Esta hipótesis sin embargo no se confirma en nuestra cohorte, ni según los registros de farmacia hospitalaria (donde la adherencia media de estos pacientes se sitúa en el 98,4%), ni según revisión de los evolutivos médicos, donde según el facultativo, el paciente asegura tomar de forma adecuada el tratamiento. Bien podría ser, sin embargo, que los registros de farmacia hospitalaria no sean útiles para detectar olvidos de medicación durante un corto periodo de tiempo (ya que lo que se recoge es la adherencia media en el último año previo al fracaso).

Sea cual fuere el motivo del rebrote virológico confirmado, lo que parece claro es que en los pacientes que no requieren cambio de TAR a pesar de cumplir criterios de fracaso virológico, la pauta de tratamiento tiene una barrera genética suficientemente elevada o el tiempo que permanecen con CVP detectable es lo suficientemente corto como para no acumular mutaciones de resistencia durante el periodo en que la CVP se mantiene por encima de 50 cop/mL.

Revisando nuestros 21 pacientes que no requieren cambio de tratamiento a pesar de cumplir criterios de fracaso virológico, constatamos que en 2/3 de los casos la CVP confirmada por encima de 50 cop/ml era de bajo nivel, por debajo de 200 cop/mL y solo en 3 pacientes era superior a 400 cop/mL. Además, de estos 21 pacientes, 6 de ellos llevaban una pauta de tratamiento subóptimo (bien monoterapia con IP/r bien tratamiento basado únicamente en ITIAN).

Estos datos, aún sin ser concluyentes, podrían sugerir que ante un paciente con criterios de fracaso virológico pero de bajo nivel (<200 cop/mL), si lleva un tratamiento con una barrera genética elevada, el cambio de TAR podría demorarse un poco en el tiempo siempre que se realice un genotipo que no demuestra mutaciones de resistencia. De hecho, es lo que recomiendan las guías de GeSIDA (24), al no existir datos concluyentes sobre el riesgo de acúmulo de mutaciones en pacientes con CVP mantenida por debajo de 200 cop/mL. En este sentido, una revisión sistemática publicada en 2014 demuestra que en pacientes que presentan criterios de fracaso virológico estando con una pauta compuesta por 2 ITIAN y un IP/r y sin mutaciones de resistencia, mantener el mismo TAR es igual de eficaz que cambiar a una pauta de rescate, especialmente en pacientes con recuentos elevados de CD4+ (163). De la misma forma, un trabajo francés publicado en 2015 concluye que, en ausencia de mutaciones de resistencia, la proporción de pacientes con CVP persistente de bajo nivel que vuelve a conseguir CVP indetectable es la misma tras cambio que sin cambio de TAR (58% versus 53%,  $p=0,7$ ) (70).

## **5. VIREMIAS DETECTABLES DE MUY BAJO NIVEL (20-49 COP/ML)**

Teniendo en cuenta que el cambio a una técnica que detectara niveles de CVP de hasta 20 cop/mL tuvo lugar en abril de 2009, para el subanálisis de las viremias detectables de muy bajo nivel, la muestra se redujo a 336 pacientes. Este análisis no forma parte de los objetivos principales del presente trabajo, por lo que se trata únicamente de un estudio preliminar y exploratorio.

### **5.1. PREVALENCIA, TASA DE INCIDENCIA Y DESCRIPCIÓN DE LAS VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL**

Calculamos en nuestra cohorte una prevalencia de viremias de muy bajo nivel del 48,2% y una tasa de incidencia de 22,7 por 100 pacientes-año de seguimiento. Ambas cifras son superiores a las calculadas para los “blips” (42,7% y 11,2 por 100 pacientes-año respectivamente).

Al contrario que ocurre con las CVP por encima de 50 cop/mL, no vemos un predominio de las CVP de muy bajo nivel en los meses de invierno sino que se distribuyen de forma más o menos homogénea a lo largo de los meses del año. Al contrario, analizando los rebrotes virológicos por encima de 50 cop/mL en esta época, a partir de abril de 2009 (es decir, utilizando una única técnica de detección de CVP - Ampliprep/Cobas® Taqman® HIV-1 Test v2.0 de Roche®-), se sigue observando una mayor prevalencia de rebrotes por encima de 50 cop/mL en invierno.

Esto podría indicar que el mecanismo de las CVP de muy bajo nivel es algo diferente que en el caso de los rebrotes por encima de 50 cop/mL sugiriendo que las CVP entre 20 y 49 cop/mL no son tan dependientes de la activación inmunológica (favorecida por procesos infecciosos y vacunaciones) sino más bien de la elevada sensibilidad de la técnica empleada.

## 5.2. FACTORES ASOCIADOS A LAS VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL

Para analizar los posibles factores asociados a las viremias de muy bajo nivel, comparamos el grupo de pacientes con CVP persistentemente indetectable por debajo de 20 cop/ml con aquellos pacientes que presentan alguna viremia de muy bajo nivel. Excluimos por tanto a todos los pacientes con fracaso virológico o con “blips”, por lo que la muestra queda bastante reducida (n=169), y con ello, lógicamente la potencia del análisis. Sin embargo nos pareció procedente excluir a estos pacientes para que los “blips” no actuaran como factor de confusión.

Comparando ambos grupos mediante un análisis univariante, no existen diferencias en las características basales (edad, sexo, práctica de riesgo, coinfección por VHC, patología psiquiátrica), ni en la situación del paciente previo al inicio del TAR (nadir CD4+, CVP basal, estadio C de los CDC), ni en el tratamiento (tipo de TAR de inicio ni pauta de tratamiento subóptimo durante el seguimiento), ni en el tiempo que pasa desde inicio del TAR hasta conseguir una CVP por debajo de 50 cop/mL. Las únicas diferencias encontradas en el análisis univariante es un mayor tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del TAR en los pacientes con CVP persistentemente por debajo de 20 cop/mL (0,3 frente a 2 años,  $p=0,013$ ) y una mejor adherencia en este mismo grupo (96,8% de adherencia en los pacientes con  $CVP < 20$  cop/mL frente a un 95,3% en los pacientes con alguna viremia de muy bajo nivel).

El hecho de que pase un tiempo más largo desde el diagnóstico hasta el inicio del TAR consideramos que refleja una mejor situación clínica e inmunológica del paciente al diagnóstico que permite iniciar tratamiento en el momento óptimo, al contrario que los pacientes con diagnóstico tardío, en que el inicio del TAR pasa a ser una prioridad que debe llevarse a cabo en un plazo muy breve de tiempo.

Por otra parte, llama la atención que encontremos en este análisis una posible asociación entre CVP de muy bajo nivel y una peor adherencia al tratamiento según registros de farmacia hospitalaria, asociación que no hemos encontrado en el caso de los “blips”, en una muestra de pacientes bastante mayor; por una parte se trata de una diferencia estadísticamente significativa pero clínicamente poco llamativa, ya que en ambos grupos hablamos de niveles de adherencia muy buenos por encima del 95%; por otra parte hay que tener en cuenta que este análisis comienza en 2009, época en la cual los pacientes ya no llevaban pautas de tratamiento antiguas (ni ITIAN de primera

generación ni pautas basadas exclusivamente en ITIAN), que es la variable que más influía en nuestra cohorte en el desarrollo de “blips”.

En el análisis multivariante, ajustado al tiempo y al número medio de analíticas anuales, además de a otras posibles variables de confusión, el único factor que se asocia a un riesgo aumentado de viremia de muy bajo nivel es el menor tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del TAR (OR=0,90 (0,82-0,99), p=0,031).

Revisando la literatura, encontramos algunos trabajos que sí encuentran algunos factores asociados con el mantenimiento de una CVP estrictamente indetectable frente al desarrollo de viremias de muy bajo nivel: una CVP cenit inferior a 100.000 cop/mL, unos CD4+ inferiores a 500/ $\mu$ L, un tiempo previo de indetectabilidad más prolongado, el estadio A de los CDC, el subtipo B del VIH y el tratamiento con ITINN son algunos de ellos (95, 98-101).

Como limitación en nuestra cohorte, además de lo reducido de la muestra para este análisis, está el hecho de que solo hayamos tenido en cuenta la pauta de TAR de inicio, y el hecho de pasar a un tratamiento subóptimo a lo largo del seguimiento, pero no se ha analizado el tipo de tratamiento que llevaban los pacientes en el momento en que se les detecta la viremia de muy bajo nivel.

### **5.3. RIESGO DE FRACASO VIROLÓGICO EN LOS PACIENTES CON VIREMIAS DE MUY BAJO NIVEL**

En un primer análisis, parece existir una mayor prevalencia de fracaso virológico así como un menor tiempo hasta el evento fracaso (análisis de supervivencia) en el grupo de pacientes con CVP detectable de muy bajo nivel respecto a los pacientes que mantienen una CVP por debajo de 20 cop/mL (recordemos que para este análisis excluimos a los pacientes con viremias transitorias por encima de 50 cop/mL). En ambos casos la diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Sin embargo, ajustando el análisis de supervivencia por posibles variables de confusión mediante un modelo de Regresión de Cox, esta asociación deja de cumplir los criterios de significación estadística, si bien es verdad que no se queda lejos. En efecto, ajustado al resto de variables, se calcula un HR de fracaso virológico de 4,73 (0,91-24.65),  $p=0,065$ .

Llama la atención que nuestros resultados, con una muestra tan limitada, sugieran un posible asociación entre CVP de muy bajo nivel y riesgo de fracaso virológico. Diversos trabajos han analizado esta asociación: por ejemplo, en una cohorte de 1.247 pacientes, analizan el riesgo de rebrotes confirmados por encima de 50 cop/mL en pacientes con viremias entre 10-39 cop/mL y entre 40-49 cop/mL respecto a los pacientes con CVP inferior a 10 cop/mL. Demuestran un riesgo aumentado en ambos grupos, tanto de rebrote confirmado por encima de 50 cop/ml como por encima de 400 cop/mL (44). Algunas otras publicaciones con cohortes más reducidas apoyan esta misma teoría (95, 104).

En nuestro caso, los resultados deben ser interpretados con mucha prudencia: por una parte porque este análisis no entra dentro de los objetivos principales del estudio, y por tanto el diseño no está dirigido para ello; por otra parte porque tanto el tamaño muestral como el tiempo de seguimiento son más reducidos, ya que solo se incluye a los pacientes a partir de abril de 2009. Sí es cierto que eso permite que la muestra sea mucho más homogénea, en el sentido de no incluir pacientes con fármacos de primera generación o pautas basadas solo en ITIAN, que tanto influye como hemos visto en el desarrollo de “blips” y de fracaso virológico. En cualquier caso, consideramos que para contestar a la pregunta de si las viremias de muy bajo nivel están o no asociadas a un mayor riesgo de fracaso sería interesante diseñar un estudio más amplio, colaborativo entre centros, por ejemplo en el seno de la red CoRIS.

## **6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

### **6.1. DISEÑO**

Se trata de un estudio retrospectivo con las limitaciones que ello conlleva, principalmente que la información recogida no se ha determinado con anterioridad, por lo que pueden faltar algunos datos de importancia.

Sin embargo, toda la información relativa a estos pacientes se ha recogido desde el inicio de su seguimiento en una base de datos específica para pacientes VIH, donde las principales variables se recogen de forma sistemática en cada visita, por lo que son

pocas los datos que faltan. Además, al tratarse de una consulta dentro de un servicio pequeño, donde los pacientes siempre han sido tratados por el mismo facultativo y la misma enfermera, en caso de faltar datos, se ha podido contactar con el médico de referencia del paciente o la enfermera para completarlos. Nos encontramos por tanto que para la mayoría de variables la ausencia de datos es anecdótica excepto para 4 variables: tabaquismo (falta el dato en 43 pacientes), consumo de alcohol (falta en 111 pacientes) y nivel de estudios (dato ausente en 172 pacientes); de ellas, solo el tabaquismo se ha analizado como covariable en el análisis de la mortalidad y los eventos cardiovasculares, por considerarse de alta importancia clínica.

Nos propusimos en un primer momento analizar como variable las ausencias a consultas previamente programadas, pero se descartó por tratarse de un dato recogido de forma poco fidedigna en la base de datos. Consideramos que el resto de variables son muy objetivas, con el fin de reducir al máximo el sesgo de información.

Por otra parte, hay que resaltar el hecho de que el diseño del estudio se decidió en base al objetivo fundamental que perseguía (analizar las características, factores de riesgo y riesgo de fracaso virológico de las CVP transitorias por encima de 50 cop/mL); ni el análisis de los eventos clínicos ni el de las cargas virales de muy bajo nivel (entre 20 y 49 cop/mL) formaban parte de los objetivos principales y por ello, el estudio no está diseñado para tal fin ni tiene potencia suficiente como para extraer conclusiones con suficiente validez.

## **6.2. CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE**

Una de las principales limitaciones de nuestro trabajo es el hecho de haber incluido pacientes que inician TAR a lo largo de un periodo muy largo de 14 años. Esto hace, como hemos comentado previamente, que se mezclen en el mismo análisis tipologías diferentes de pacientes. El paciente que inicia tratamiento los primeros años ha adquirido la infección mayoritariamente por haber sido UDVP, tiene en general hábitos de vida menos saludables (mayor prevalencia de tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, tratamiento sustitutivo con metadona) y con frecuencia presenta coinfección por VHC. Además, las pautas de TAR iniciales, aproximadamente hasta mediados de la década de los años 2000, se basaban con frecuencia en ITIAN que ya no están

recomendados en las guías actuales de tratamiento antirretroviral (AZT, ddI, d4T), por su menor eficacia y mayor toxicidad. Al contrario, los pacientes que comienzan TAR de forma más tardía, lo suelen hacer con pautas más actuales (fundamentalmente un combo de dos ITIAN- Truvada® o Kivexa®- junto con un ITINN o un IP potenciado) y han adquirido la infección con más frecuencia a través de relaciones homosexuales. En todos los análisis se ha intentado ajustar los grupos por estos factores (práctica de riesgo, uso de TAR de “primera generación”), para minimizar en lo posible este sesgo.

Además, al incluir pacientes que iniciaron TAR ya desde 1998, la proporción de sujetos con genotipo basal previo al inicio del TAR es muy baja (33,2%), y éste solo se realiza durante el seguimiento en el 6,6% de los pacientes, por lo que no se ha podido analizar si las viremias transitorias se asocian al desarrollo de mutaciones de resistencia.

Por último, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con “blips” solo presentan un episodio aislado de viremia transitoria, no se ha podido analizar la influencia de tener más de un episodio sobre el riesgo de fracaso virológico.



## **VII-CONCLUSIONES**



- 1- La mitad de los pacientes de nuestra cohorte (195/391), estando en TAR y con CVP <50 cop/mL presenta, a lo largo de un seguimiento medio de 5,5 años, al menos un rebrote virológico por encima de 50 cop/mL. El 75% de los rebrotes son con CVP bajas, entre 50 y 199 cop/mL y en el 86% de los casos, se trata de una viremia transitoria que no se confirma en la siguiente determinación.
- 2- Los repuntes de CVP se dan con más frecuencia en los meses de invierno así como con las técnicas b-DNA assay y Cobas Ampliprep Taqman v2.0, respecto a las otras dos técnicas empleadas en nuestro centro (Amplicor y Ampliprep Taqman v1.0).
- 3- La prevalencia de rebrotes transitorios o “blips” en nuestra cohorte con un seguimiento medio de 5,5 años es del 42,7%, con una tasa de incidencia de 11,2 “blips” por 100 pacientes-año de seguimiento.
- 4- De los pacientes que presentan un “blip”, el 57,4% se mantiene tras ello con CVP <50 cop/ml a lo largo del seguimiento, el 28,1% repite algún episodio de viremia transitoria pero sin fracaso, y el 14,4% acaba fracasando a lo largo del tiempo.
- 5- El uso inicial de tratamientos de “primera generación” (principalmente AZT) o la simplificación precoz a Trizivir® (ABC, 3TC, AZT) es el único factor que se asocia en el análisis multivariable a la aparición de “blips” en pacientes virológicamente controlados (OR=3,4 (1,9-5,9), p=0<0,001).
- 6- En una cohorte como la nuestra, en la que se han excluido pacientes con mala adherencia al tratamiento y seguimiento irregular en consultas, los “blips” no se asocian a un mayor riesgo de fracaso virológico.
- 7- Los pacientes con “blips” no tienen en nuestra cohorte un riesgo aumentado de eventos SIDA, eventos no SIDA ni de mortalidad.

- 8- El fracaso virológico en nuestra cohorte tiene una prevalencia del 13,3% y una tasa de incidencia de 2,4 fracasos por 100 pacientes-año de seguimiento. La edad y el uso de fármacos antirretrovirales de primera generación son los únicos factores que se asocian a un mayor riesgo de fracaso virológico.

## **VIII-ANEXOS**



## ANEXO 1: CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH (CDC, 1993)

ESTADIO A
<ul style="list-style-type: none"><li>- Infección asintomática</li><li>- Infección aguda</li><li>- Linfadenopatía generalizada persistente</li></ul>
ESTADIO B
<ul style="list-style-type: none"><li>- Candidiasis orofaríngea o vaginal &gt;1 mes</li><li>- Herpes simple recurrente</li><li>- Infecciones bacterianas graves o recurrentes</li><li>- Síndrome diarreico crónico</li><li>- Síndrome febril prolongado &gt;1 mes</li><li>- Pérdida de peso &gt; 10 %</li><li>- Leucoplasia oral vellosa</li><li>- Herpes Zoster &gt; 1 episodio o &gt; 1 dermatoma</li><li>- Listeriosis</li><li>- Angiomatosis bacilar</li><li>- Proceso inflamatorio pelviano</li><li>- Polineuropatía periférica</li><li>- Púrpura trombopénica idiopática</li><li>- Displasia cervical</li><li>- Estomatitis, gingivitis, periodontitis necrotizante...</li></ul>
ESTADIO C (condiciones definitorias de SIDA)
<ul style="list-style-type: none"><li>- Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar</li><li>- Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i></li><li>- Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar</li><li>- Criptococosis meníngea o extrapulmonar</li><li>- Toxoplasmosis cerebral</li><li>- Enfermedad por micobacterias atípicas diseminada o extrapulmonar</li><li>- Retinitis por <i>Citomegalovirus</i> o enfermedad por <i>Citomegalovirus</i> en cualquier órgano</li><li>- Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar</li><li>- Encefalopatía VIH</li><li>- Leucoencefalopatía multifocal progresiva</li><li>- Criptosporidiasis o isosporidiasis crónica &gt; 1 mes</li><li>- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar</li><li>- Úlceras mucosas o cutáneas herpéticas crónicas &gt; 1 mes</li><li>- Neumonía bacteriana recurrente</li><li>- Bacteriemia recurrente por <i>Salmonella sp.</i></li><li>- Sarcoma de Kaposi</li><li>- Linfoma no Hodgkin, linfoma del sistema nervioso central o linfoma de Burkitt</li><li>- Cáncer cervicouterino invasivo</li><li>- Leucoencefalopatía multifocal progresiva</li><li>- Síndrome consuntivo (“wasting syndrome”)</li></ul>

## ANEXO 2: FIBROSIS HEPÁTICA SEGÚN ESCALA METAVIR

ÍNDICE DE FIBROSIS	FIBROSIS MEDIDA POR FIBROSCAN
<b>F0-1</b>	<7,1 kPa
<b>F2</b>	7,1-9,5 kPa
<b>F3</b>	9,6-12 kPa
<b>F4</b>	>12 kPa

## **IX-BIBLIOGRAFÍA**



1. Centers for Disease C, Prevention. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1996;45(34):729-33.
2. Centers for Disease C. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1981;30(25):305-8.
3. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):865-7.
4. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):868-71.
5. Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, et al. Human immunodeficiency viruses. Science. 1986;232(4751):697.
6. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. The New England journal of medicine. 1987;317(4):185-91.
7. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. Lancet. 1996;348(9023):283-91.
8. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. The New England journal of medicine. 1996;335(15):1081-90.
9. Prevention CfDCA. Trends in annual age-adjusted rate of death due to HIV infection, United States, 1987-2010 2014 [cited 2015 December, 16]. Available from: [http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics\\_surveillance\\_hiv\\_mortality.pdf](http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_surveillance_hiv_mortality.pdf).
10. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH/Sida en España, año 2011. Evolución 1981-2011. Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología - Plan Nacional sobre el Sida. Madrid 2013 [cited 2015 December, 16]. Available from: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadVIH2011.pdf>.
11. FDA ADVISORY COMMITTEE RECOMMENDS APPROVAL FOR ROCHE'S AMPLICOR HIV MONITOR TEST. (n.d.). PR Newswire1996.
12. 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 study. Lancet. 2003;362(9377):22-9.
13. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. Annals of internal medicine. 2007;146(2):87-95.
14. van Sighem AI, Gras LA, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F, study Anoc. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. Aids. 2010;24(10):1527-35.
15. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. PloS one. 2013;8(12):e81355.

16. Patterson S, Cescon A, Samji H, Chan K, Zhang W, Raboud J, et al. Life expectancy of HIV-positive individuals on combination antiretroviral therapy in Canada. *BMC infectious diseases*. 2015;15:274.
17. 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. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2004;36(2):702-13.
18. Human immunodeficiency virus type 1 RNA level and CD4 count as prognostic markers and surrogate end points: a meta-analysis. HIV Surrogate Marker Collaborative Group. *AIDS research and human retroviruses*. 2000;16(12):1123-33.
19. Kieffer TL, Finucane MM, Nettles RE, Quinn TC, Broman KW, Ray SC, et al. Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *The Journal of infectious diseases*. 2004;189(8):1452-65.
20. Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Jama*. 2014;312(4):410-25.
21. Services DoHaH. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. [updated January 28, 2016; cited 2016 February, 27]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
22. European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe 2015 [updated October 2015; cited 2015 December, 16]. Available from: [http://www.eacsociety.org/files/2015\\_eacsguidelines\\_8.0-english\\_revised-20151104.pdf](http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8.0-english_revised-20151104.pdf).
23. Association BH. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2015 [updated September, 2015; cited 2016 February, 27]. Available from: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2015/2015-treatment-guidelines.pdf>.
24. Panel de expertos de Ge SyPNseS. [GESIDA/National AIDS Plan: Consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus 2016 [updated January 2016; cited 2016 February 2016]. Available from: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf>.
25. When To Start C, Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, 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(9672):1352-63.
26. Collaboration H-C, Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Annals of internal medicine*. 2011;154(8):509-15.
27. Writing Committee for the CC. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Archives of internal medicine*. 2011;171(17):1560-9.
28. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *The New England journal of medicine*. 2009;360(18):1815-26.

29. Group ISS, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England journal of medicine*. 2015;373(9):795-807.
30. Group TAS, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *The New England journal of medicine*. 2015;373(9):808-22.
31. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2015;70(5):515-9.
32. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *The lancet HIV*. 2015;2(4):e127-36.
33. Pahl C, Todd JA, Kern DG, Sheridan PJ, Fong SJ, Stempien M, et al. Rapid and precise quantification of HIV-1 RNA in plasma using a branched DNA signal amplification assay. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association*. 1995;8(5):446-54.
34. Aguilera A, Alba JM, Lamas LM, Suarez ML, Galan JC. [A review on new commercial methods for HIV-1 and HCV viral load determinations]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2010;28 Suppl 1:62-7.
35. Garcia F, Alvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. [Laboratory diagnosis of HIV infection, viral tropism and resistance to antiretrovirals]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2011;29(4):297-307.
36. Drexler JF, de Souza Luna LK, Pedroso C, Pedral-Sampaio DB, Queiroz AT, Brites C, et al. Rates of and reasons for failure of commercial human immunodeficiency virus type 1 viral load assays in Brazil. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(6):2061-3.
37. Alvarez Estevez M, Reina Gonzalez G, Aguilera Guirao A, Rodriguez Martin C, Garcia Garcia F. [Microbiological diagnosis of human immunodeficiency virus infection]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2015;33(8):e44-52.
38. Katsoulidou A, Petrodaskalaki M, Sypsa V, Papachristou E, Anastassopoulou CG, Gargalianos P, et al. Evaluation of the clinical sensitivity for the quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: Comparison of the new COBAS TaqMan HIV-1 with three current HIV-RNA assays--LCx HIV RNA quantitative, VERSANT HIV-1 RNA 3.0 (bDNA) and COBAS AMPLICOR HIV-1 Monitor v1.5. *Journal of virological methods*. 2006;131(2):168-74.
39. Foulongne V, Montes B, Didelot-Rousseau MN, Segondy M. Comparison of the LCx human immunodeficiency virus (HIV) RNA quantitative, RealTime HIV, and COBAS AmpliPrep-COBAS TaqMan assays for quantitation of HIV type 1 RNA in plasma. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(8):2963-6.
40. Palmer S, Wiegand AP, Maldarelli F, Bazmi H, Mican JM, Polis M, et al. New real-time reverse transcriptase-initiated PCR assay with single-copy sensitivity for human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(10):4531-6.

41. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Ruiz L, Clotet B, Loveday C, Kjaer J, et al. Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *Aids*. 2007;21(6):721-32.
42. Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(1):136-44.
43. Petersen ML, van der Laan MJ, Napravnik S, Eron JJ, Moore RD, Deeks SG. Long-term consequences of the delay between virologic failure of highly active antiretroviral therapy and regimen modification. *Aids*. 2008;22(16):2097-106.
44. Doyle T, Smith C, Vitiello P, Cambiano V, Johnson M, Owen A, et al. Plasma HIV-1 RNA detection below 50 copies/ml and risk of virologic rebound in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(5):724-32.
45. Henrich TJ, Wood BR, Kuritzkes DR. Increased risk of virologic rebound in patients on antiviral therapy with a detectable HIV load <48 copies/mL. *PloS one*. 2012;7(11):e50065.
46. Garcia-Gasco P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Vispo E, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;61(3):699-704.
47. Moore AL, Youle M, Lipman M, Cozzi-Lepri A, Lampe F, Madge S, et al. Raised viral load in patients with viral suppression on highly active antiretroviral therapy: transient increase or treatment failure? *Aids*. 2002;16(4):615-8.
48. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, Wood KC, Gafoor Z, Alzola CF, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. *Aids*. 2002;16(15):2035-41.
49. Geretti AM, Smith C, Haberl A, Garcia-Diaz A, Nebbia G, Johnson M, et al. Determinants of virological failure after successful viral load suppression in first-line highly active antiretroviral therapy. *Antiviral therapy*. 2008;13(7):927-36.
50. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, Staszewski S, Perrin L, Miller V, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *Aids*. 2002;16(14):1967-9.
51. Navarro J, Caballero E, Curran A, Burgos J, Ocana I, Falco V, et al. Impact of low-level viraemia on virological failure in HIV-1-infected patients with stable antiretroviral treatment. *Antiviral therapy*. 2016.
52. de Mendoza C, Rodriguez C, Colomina J, Tuset C, Garcia F, Eiros JM, et al. Resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors and prevalence of HIV type 1 non-B subtypes are increasing among persons with recent infection in Spain. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(9):1350-4.
53. Frentz D, Boucher CA, van de Vijver DA. Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world. *AIDS reviews*. 2012;14(1):17-27.
54. Álvarez M PA, Camacho-Luque R, Chueca N, Iribarren JA, Gómez-Sirvent JL, et al. . Evolución de las resistencias primarias y mutaciones en pacientes VIH naive en CoRIS en el periodo 2007-2015. VII Congreso Nacional de GeSIDA, Madrid2015.

55. Panel de expertos de G, Plan Nacional sobre el S. [Recommendations from the GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with human immunodeficiency virus infection (update January 2007)]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2007;25(1):32-53.
56. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *Aids*. 2001;15(2):185-94.
57. Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, Macarthur RD, et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *Aids*. 2008;22(1):75-82.
58. Samji H, Taha TE, Moore D, Burchell AN, Cescon A, Cooper C, et al. Predictors of unstructured antiretroviral treatment interruption and resumption among HIV-positive individuals in Canada. *HIV medicine*. 2015;16(2):76-87.
59. Deeks SG, Gange SJ, Kitahata MM, Saag MS, Justice AC, Hogg RS, et al. Trends in multidrug treatment failure and subsequent mortality among antiretroviral therapy-experienced patients with HIV infection in North America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(10):1582-90.
60. Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, Johnson MA, Pradier C, Gill MJ, et al. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Archives of internal medicine*. 2006;166(5):521-8.
61. Delaugerre C, Ghosn J, Lacombe JM, Pialoux G, Cuzin L, Launay O, et al. Significant reduction in HIV virologic failure during a 15-year period in a setting with free healthcare access. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(3):463-72.
62. Jarrin I, Hernandez-Novoa B, Alejos B, Riera M, Navarro G, Bernardino JJ, et al. Persistence of novel first-line antiretroviral regimes in a cohort of HIV-positive subjects, CoRIS 2008-2010. *Antiviral therapy*. 2013;18(2):161-70.
63. Sax PE. Evaluation and management of early virological failure. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2006;1(5):409-16.
64. Luz PM, Bruyand M, Ribeiro S, Bonnet F, Moreira RI, Hessamfar M, et al. AIDS and non-AIDS severe morbidity associated with hospitalizations among HIV-infected patients in two regions with universal access to care and antiretroviral therapy, France and Brazil, 2000-2008: hospital-based cohort studies. *BMC infectious diseases*. 2014;14:278.
65. Napravnik S, Edwards D, Stewart P, Stalzer B, Matteson E, Eron JJ, Jr. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2005;40(1):34-40.
66. Sungkanuparph S, Groger RK, Overton ET, Fraser VJ, Powderly WG. Persistent low-level viraemia and virological failure in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV medicine*. 2006;7(7):437-41.
67. Taiwo B, Gallien S, Aga E, Ribaud H, Haubrich R, Kuritzkes DR, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *The Journal of infectious diseases*. 2011;204(4):515-20.

68. Ryscavage P, Kelly S, Li JZ, Harrigan PR, Taiwo B. Significance and clinical management of persistent low-level viremia and very-low-level viremia in HIV-1-infected patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(7):3585-98.
69. Vancoillie L, Demecheleer E, Callens S, Vogelaers D, Vandekerckhove L, Mortier V, et al. Markers associated with persisting low-level viraemia under antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(4):1098-103.
70. Wirlden M, Todesco E, Valantin MA, Lambert-Niclot S, Simon A, Calin R, et al. Low-level HIV-1 viraemia in patients on HAART: risk factors and management in clinical practice. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(8):2347-53.
71. Boillat-Blanco N, Darling KE, Schoni-Affolter F, Vuichard D, Rougemont M, Fulchini R, et al. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral therapy*. 2015;20(2):165-75.
72. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(10):1489-96.
73. Ruelle J, Debaisieux L, Vancutsem E, De Bel A, Delforge ML, Pierard D, et al. HIV-1 low-level viraemia assessed with 3 commercial real-time PCR assays show high variability. *BMC infectious diseases*. 2012;12:100.
74. Briggs R, Templeton K, Fernando I. Comparing HIV viral load assays and frequency of low level virological rebound in clinical practice. *International journal of STD & AIDS*. 2014;25(14):1029-34.
75. Lima V, Harrigan R, Montaner JS. Increased reporting of detectable plasma HIV-1 RNA levels at the critical threshold of 50 copies per milliliter with the Taqman assay in comparison to the Amplicor assay. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2009;51(1):3-6.
76. Willig JH, Nevin CR, Raper JL, Saag MS, Mugavero MJ, Willig AL, et al. Cost ramifications of increased reporting of detectable plasma HIV-1 RNA levels by the Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 version 1.0 viral load test. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2010;54(4):442-4.
77. Antiretroviral Therapy Cohort C, Vandenhende MA, Ingle S, May M, Chene G, Zangerle R, et al. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *Aids*. 2015;29(3):373-83.
78. Mackie NE, Phillips AN, Kaye S, Booth C, Geretti AM. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients with low-level viremia. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(9):1303-7.
79. Gonzalez-Serna A, Min JE, Woods C, Chan D, Lima VD, Montaner JS, et al. Performance of HIV-1 drug resistance testing at low-level viremia and its ability to predict future virologic outcomes and viral evolution in treatment-naive individuals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(8):1165-73.
80. Delaugerre C, Gallien S, Flandre P, Mathez D, Amarsy R, Ferret S, et al. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. *PloS one*. 2012;7(5):e36673.
81. Sungkanuparph S, Overton ET, Seyfried W, Groger RK, Fraser VJ, Powderly WG. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly

active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(9):1326-32.

82. Grennan JT, Loutfy MR, Su D, Harrigan PR, Cooper C, Klein M, et al. Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: a recurrent events analysis. *The Journal of infectious diseases*. 2012;205(8):1230-8.

83. Kanopathipillai R, McManus H, Kamarulzaman A, Lim PL, Templeton DJ, Law M, et al. The significance of HIV 'blips' in resource-limited settings: is it the same? analysis of the treat Asia HIV Observational Database (TAHOD) and the Australian HIV Observational Database (AHOD). *PloS one*. 2014;9(2):e86122.

84. Smit E, Bhattacharya S, Osman H, Taylor S. Increased frequency of HIV-1 viral load blip rate observed after switching from Roche Cobas Amplicor to Cobas Taqman assay. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2009;51(3):364-5.

85. Ibrahim KY, Recordon-Pinson P, Malvy D, Fleury H, Segurado AC. Intermittent HIV-1 viremia (blips) and virological failure in a cohort of people living with HIV from Sao Paulo, Brazil. *AIDS patient care and STDs*. 2012;26(9):512-5.

86. Martinez V, Marcelin AG, Morini JP, Deleuze J, Krivine A, Gorin I, et al. HIV-1 intermittent viraemia in patients treated by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *Aids*. 2005;19(10):1065-9.

87. Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, Rode RA, Hanna GJ. Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. *The Journal of infectious diseases*. 2007;196(12):1773-8.

88. Masquelier B, Pereira E, Peytavin G, Descamps D, Reynes J, Verdon R, et al. Intermittent viremia during first-line, protease inhibitors-containing therapy: significance and relationship with drug resistance. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2005;33(1):75-8.

89. Miller LG, Golin CE, Liu H, Hays RD, Hua J, Wenger NS, et al. No evidence of an association between transient HIV viremia ("Blips") and lower adherence to the antiretroviral medication regimen. *The Journal of infectious diseases*. 2004;189(8):1487-96.

90. Hull M LM, Zhang W, Shen A, Druyts E, et al. Persistent Low-level Viremia Is Associated with Increased Risk of Virologic Failure and Mortality. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco 2010.

91. Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, Mullen J, O'Shea S, Peters B, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *Aids*. 2002;16(11):1521-7.

92. Young J, Rickenbach M, Calmy A, Bernasconi E, Staehelin C, Schmid P, et al. Transient detectable viremia and the risk of viral rebound in patients from the Swiss HIV Cohort Study. *BMC infectious diseases*. 2015;15:382.

93. Cohen Stuart JW, Wensing AM, Kovacs C, Righart M, de Jong D, Kaye S, et al. Transient relapses ("blips") of plasma HIV RNA levels during HAART are associated with drug resistance. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2001;28(2):105-13.

94. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *Jama*. 2005;293(7):817-29.

95. Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G, Bernardini C, Velenti D, Gregis G, et al. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients

and risk of virological failure. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2012;60(5):473-82.

96. Calcagno A, Motta I, Ghisetti V, Lo Re S, Alice T, Marinaro L, et al. HIV-1 Very Low Level Viremia Is Associated with Virological Failure in Highly Active Antiretroviral Treatment-Treated Patients. *AIDS research and human retroviruses*. 2015;31(10):999-1008.

97. Charpentier C, Landman R, Laouenan C, Joly V, Hamet G, Damond F, et al. Persistent low-level HIV-1 RNA between 20 and 50 copies/mL in antiretroviral-treated patients: associated factors and virological outcome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(9):2231-5.

98. Martin-Blondel G, Saune K, Vu Hai V, Marchou B, Delobel P, Izopet J, et al. Factors associated with a strictly undetectable viral load in HIV-1-infected patients. *HIV medicine*. 2012;13(9):568-73.

99. G Cologni LS, S Leone, D Valenti, A Callegaro, G Gregis, F Suter, F Maggiolo. Low-level residual viremia and risk of virological failure. 13[Suppl 4], O5. ed. *Journal of the International AIDS Society*2010.

100. Bonora S, Nicastrì E, Calcagno A, Gonzalez de Requena D, D'Ettorre G, Sarmati L, et al. Ultrasensitive assessment of residual HIV viraemia in HAART-treated patients with persistently undetectable plasma HIV-RNA: a cross-sectional evaluation. *Journal of medical virology*. 2009;81(3):400-5.

101. Palmisano L, Giuliano M, Nicastrì E, Pirillo MF, Andreotti M, Galluzzo CM, et al. Residual viraemia in subjects with chronic HIV infection and viral load < 50 copies/ml: the impact of highly active antiretroviral therapy. *Aids*. 2005;19(16):1843-7.

102. Haim-Boukobza S, Morand-Joubert L, Flandre P, Valin N, Fourati S, Sayon S, et al. Higher efficacy of nevirapine than efavirenz to achieve HIV-1 plasma viral load below 1 copy/ml. *Aids*. 2011;25(3):341-4.

103. Saison J, Tardy JC, Scholtes C, Icard V, Trabaud MA, Perpoint T, et al. Low-level viremia is associated with non-B subtypes in patients infected with HIV with virological success following HAART introduction. *Journal of medical virology*. 2013;85(6):953-8.

104. Alvarez Estevez M, Chueca Porcuna N, Guillot Suay V, Pena Monge A, Garcia Garcia F, Munoz Medina L, et al. Quantification of viral loads lower than 50 copies per milliliter by use of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 test, version 2.0, can predict the likelihood of subsequent virological rebound to >50 copies per milliliter. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(5):1555-7.

105. Gianotti N, Galli L, Racca S, Salpietro S, Cossarini F, Spagnuolo V, et al. Residual viraemia does not influence 1 year virological rebound in HIV-infected patients with HIV RNA persistently below 50 copies/mL. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(1):213-7.

106. Gianotti N, Galli L, Salpietro S, Cernuschi M, Bossolasco S, Maillard M, et al. Virological rebound in human immunodeficiency virus-infected patients with or without residual viraemia: results from an extended follow-up. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(12):E542-4.

107. Collaboration of Observational HIVEREiE, Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq$  500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *International journal of epidemiology*. 2012;41(2):433-45.

108. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(11):1130-9.
109. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(11):1120-6.
110. Klatt NR, Funderburg NT, Brenchley JM. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends in microbiology*. 2013;21(1):6-13.
111. Lichtfuss GF, Hoy J, Rajasuriar R, Kramski M, Crowe SM, Lewin SR. Biomarkers of immune dysfunction following combination antiretroviral therapy for HIV infection. *Biomarkers in medicine*. 2011;5(2):171-86.
112. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *The Journal of pathology*. 2008;214(2):231-41.
113. 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.
114. Neuhaus J, Jacobs DR, Jr., Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(12):1788-95.
115. 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. *The Journal of infectious diseases*. 2011;203(6):780-90.
116. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS medicine*. 2008;5(10):e203.
117. Mugavero MJ, Napravnik S, Cole SR, Eron JJ, Lau B, Crane HM, et al. Viremia copy-years predicts mortality among treatment-naive HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(9):927-35.
118. Eastburn A, Scherzer R, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Do T, et al. Association of low level viremia with inflammation and mortality in HIV-infected adults. *PloS one*. 2011;6(11):e26320.
119. Ostrowski SR, Katzenstein TL, Thim PT, Pedersen BK, Gerstoft J, Ullum H. Low-level viremia and proviral DNA impede immune reconstitution in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191(3):348-57.
120. Bastard JP, Soulie C, Fellahi S, Haim-Boukobza S, Simon A, Katlama C, et al. Circulating interleukin-6 levels correlate with residual HIV viraemia and markers of immune dysfunction in treatment-controlled HIV-infected patients. *Antiviral therapy*. 2012;17(5):915-9.
121. Karlsson AC, Younger SR, Martin JN, Grossman Z, Sinclair E, Hunt PW, et al. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *Aids*. 2004;18(7):981-9.
122. Taiwo B, Hunt PW, Gandhi RT, Ellingson A, McKenna M, Jacobson JM, et al. CD8+ T-cell activation in HIV-1-infected patients experiencing transient low-level viremia during antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2013;63(1):101-4.

123. Reus S, Portilla J, Sanchez-Paya J, Giner L, Frances R, Such J, et al. Low-level HIV viremia is associated with microbial translocation and inflammation. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2013;62(2):129-34.
124. Zhang S, van Sighem A, Kesselring A, Gras L, Smit C, Prins JM, et al. Episodes of HIV viremia and the risk of non-AIDS diseases in patients on suppressive antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2012;60(3):265-72.
125. Cooper C, Rollet-Kurhajec KC, Young J, Vasquez C, Tyndall M, Gill J, et al. HIV virological rebounds but not blips predict liver fibrosis progression in antiretroviral-treated HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *HIV medicine*. 2015;16(1):24-31.
126. Havlir DV, Koelsch KK, Strain MC, Margot N, Lu B, Ignacio CC, et al. Predictors of residual viremia in HIV-infected patients successfully treated with efavirenz and lamivudine plus either tenofovir or stavudine. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191(7):1164-8.
127. Havlir DV, Strain MC, Clerici M, Ignacio C, Trabattoni D, Ferrante P, et al. Productive infection maintains a dynamic steady state of residual viremia in human immunodeficiency virus type 1-infected persons treated with suppressive antiretroviral therapy for five years. *Journal of virology*. 2003;77(20):11212-9.
128. Davey RT, Jr., Bhat N, Yoder C, Chun TW, Metcalf JA, Dewar R, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(26):15109-14.
129. de Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, Foudraine NA, Boucher CA, Goudsmit J, et al. Overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment. *Aids*. 1997;11(11):F79-84.
130. Lewin SR, Vesanen M, Kostrikis L, Hurley A, Duran M, Zhang L, et al. Use of real-time PCR and molecular beacons to detect virus replication in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals on prolonged effective antiretroviral therapy. *Journal of virology*. 1999;73(7):6099-103.
131. Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, Kunstman KJ, Stanton JL, Macken CA, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine*. 1999;340(21):1614-22.
132. Gunthard HF, Frost SD, Leigh-Brown AJ, Ignacio CC, Kee K, Perelson AS, et al. Evolution of envelope sequences of human immunodeficiency virus type 1 in cellular reservoirs in the setting of potent antiviral therapy. *Journal of virology*. 1999;73(11):9404-12.
133. Ramratnam B, Mittler JE, Zhang L, Boden D, Hurley A, Fang F, et al. The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual viral replication during prolonged anti-retroviral therapy. *Nature medicine*. 2000;6(1):82-5.
134. Tobin NH, Learn GH, Holte SE, Wang Y, Melvin AJ, McKernan JL, et al. Evidence that low-level viremias during effective highly active antiretroviral therapy result from two processes: expression of archival virus and replication of virus. *Journal of virology*. 2005;79(15):9625-34.
135. Palmer S, Maldarelli F, Wiegand A, Bernstein B, Hanna GJ, Brun SC, et al. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral

therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(10):3879-84.

136. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature*. 1997;387(6629):188-91.

137. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*. 1996;271(5255):1582-6.

138. Zhang J, Perelson AS. Contribution of follicular dendritic cells to persistent HIV viremia. *Journal of virology*. 2013;87(14):7893-901.

139. Garrett NJ, Apea V, Nori A, Ushiro-Lumb I, Oliver AR, Baily G, et al. Comparison of the rate and size of HIV-1 viral load blips with Roche COBAS TaqMan HIV-1 versions 1.0 and 2.0 and implications for patient management. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2012;53(4):354-5.

140. Kran AM, Jonassen TO, Sannes M, Jakobsen K, Lind A, Maeland A, et al. Overestimation of human immunodeficiency virus type 1 load caused by the presence of cells in plasma from plasma preparation tubes. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(7):2170-4.

141. Stosor V, Palella FJ, Jr., Berzins B, Till M, Leake A, Chmiel JS, et al. Transient viremia in HIV-infected patients and use of plasma preparation tubes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(11):1671-4.

142. van Sighem A, Zhang S, Reiss P, Gras L, van der Ende M, Kroon F, et al. Immunologic, virologic, and clinical consequences of episodes of transient viremia during suppressive combination antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2008;48(1):104-8.

143. Dinoso JB, Kim SY, Wiegand AM, Palmer SE, Gange SJ, Cranmer L, et al. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(23):9403-8.

144. McConnell MJ, Mier-Mota J, Flor-Parra F, Martinez-Fernandez FJ, Lopez-Cortes LF, Viciano P, et al. Improved viral suppression after treatment optimization in HIV-infected patients with persistent low-level viremia. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2011;58(5):446-9.

145. Gandhi RT, Zheng L, Bosch RJ, Chan ES, Margolis DM, Read S, et al. The effect of raltegravir intensification on low-level residual viremia in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *PLoS medicine*. 2010;7(8).

146. Buzon MJ, Massanella M, Llibre JM, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nature medicine*. 2010;16(4):460-5.

147. McMahon D, Jones J, Wiegand A, Gange SJ, Kearney M, Palmer S, et al. Short-course raltegravir intensification does not reduce persistent low-level viremia in patients with HIV-1 suppression during receipt of combination antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(6):912-9.

148. Mellberg T, Gonzalez VD, Lindkvist A, Eden A, Sonnerborg A, Sandberg JK, et al. Rebound of residual plasma viremia after initial decrease following addition of

intravenous immunoglobulin to effective antiretroviral treatment of HIV. *AIDS research and therapy*. 2011;8:21.

149. Wensing AM, Calvez V, Gunthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, et al. 2015 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Topics in antiviral medicine*. 2015;23(4):132-41.

150. Del Amo J. Evolución clínico-epidemiológica del paciente con VIH: el proyecto CoRIS. XVII CONGRESO NACIONAL SOBRE EL SIDA E ITS 2015.

151. Garcia F, Perez-Cachafeiro S, Guillot V, Alvarez M, Perez-Romero P, Perez-Elias MJ, et al. Transmission of HIV drug resistance and non-B subtype distribution in the Spanish cohort of antiretroviral treatment naive HIV-infected individuals (CoRIS). *Antiviral research*. 2011;91(2):150-3.

152. Hofstra LM, Sauvageot N, Albert J, Alexiev I, Garcia F, Struck D, et al. Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(5):655-63.

153. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, 3rd, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *The New England journal of medicine*. 2004;350(18):1850-61.

154. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Gatell J, Horban A, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *Aids*. 2003;17(7):987-99.

155. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *The New England journal of medicine*. 2006;354(3):251-60.

156. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *Jama*. 2004;292(2):191-201.

157. Moore RD, Keruly JC, Gebo KA, Lucas GM. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2005;39(2):195-8.

158. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Annals of internal medicine*. 2008;148(10):728-36.

159. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.

160. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte A, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer*. 2010;116(22):5306-15.

161. Franzetti M, Adorni F, Parravicini C, Vergani B, Antinori S, Milazzo L, et al. Trends and predictors of non-AIDS-defining cancers in men and women with HIV infection: a single-institution retrospective study before and after the introduction of HAART. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2013;62(4):414-20.

162. Masia M, Padilla S, Alvarez D, Lopez JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *Aids*. 2013;27(2):181-9.

163. Zheng Y, Hughes MD, Lockman S, Benson CA, Hosseinipour MC, Campbell TB, et al. Antiretroviral therapy and efficacy after virologic failure on first-line boosted protease inhibitor regimens. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(6):888-96.

