



Efecto del uso de inhibidores de integrasa en el control viral y la reconstitución inmunológica en personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en Medellín y Cali, Colombia: Estudio observacional trasversal 2021-2022

John Dario Loaiza Durán

Tesis de maestría presentada para optar al título de Magíster en Ciencias Básicas Biomédicas

Tutora

Maria Teresa Rugeles López, MSc, PhD

Cotutor

Juan Carlos Hernández, Sci. Doc.

Universidad de Antioquia
Corporación Académica Ciencias Básicas Biomédicas

Maestría en Ciencias Básicas Biomédicas

Medellín, Antioquia, Colombia

2023

Cita	John D. Loaiza (1)
Referencia Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	(1) John D. Loaiza. Efecto del uso de inhibidores de integrasa en el control viral y la reconstitución inmunológica en personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en Medellín y Cali, Colombia: Estudio observacional trasversal 2021-2022 [Tesis de maestría]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2023.

Maestría en Ciencias Básicas Biomédicas

Grupo de Investigación Inmunovirología

Sede de Investigación Universitaria (SIU).



Biblioteca Médica

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos

Dedicatoria:

Dedico este trabajo a mi madre, a mis tíos y abuelos que siempre estuvieron a mi lado de una u otra manera y me apoyaron en mi proceso de formación tanto como persona como académicamente, a pesar de todos los obstáculos que se presentaron. A todos ellos les dedico este trabajo con todo mi cariño.

Agradecimientos:

Son muchas personas a quienes les debo agradecer por todo su apoyo, y espero mencionarlos a todos y no haber olvidado a ninguno.

En primer lugar, le quiero agradecer a mi madre, Doralba, por haberme brindado la oportunidad de vivir y por darme su cariño incondicional; a mi tío Carlos, a quien considero el padre que nunca tuve; a mi tía Miryam, quien siempre ha estado a mi lado cuando la necesito; a mi tío Alfonso, por haberme dado la oportunidad de venir a esta ciudad; a mis tíos Enrique y Oscar, y cómo no, a mis abuelos maternos Hernando y Oliva quienes junto a mi madre me criaron y formaron como persona.

Agradezco enormemente a mi tutora Maria Teresa Rugeles, por haberme dado la oportunidad de ingresar al grupo desde el pregrado, por su paciencia y su amistad y por un sinfín de oportunidades, tanto así que me faltan palabras para expresar dicha gratitud. A mi cotutor Juan Carlos Hernández, por todos sus aportes para mi formación. A todos los miembros de mi comité tutorial, por haberme ayudado a sacar este trabajo adelante, especialmente a la profesora Natalia Andrea Taborda, quien siempre estuvo presente en todo mi proceso de formación y fue más que un miembro de mi comité tutorial, ya que en pocas palabras fue mi cotutora.

Agradezco a Wbeimar, por siempre estar ahí para resolver mis dudas, y brindarme de su tiempo cada vez que lo he necesitado. A Angelita, quien gracias a ella tuve mi primer acercamiento al grupo, por siempre estar ahí, para ayudarme con todo lo que necesito.

A mis compañero y amigos, Daniel, David, Jorge, Maria Isabel, Laura, Lady, Yordi, Mateo, por ayudarme a hacer más amena la estancia en el grupo; a Claudia, Tulio, Valentina, Dayana, por haberme ayudado en el procesamiento de las muestras.

También agradezco a todos aquellos integrantes del Grupo Inmunovirología que de alguna u otra manera me dieron su apoyo.

Tabla de Contenido:

Resumen:	7
Introducción:.....	7
Metodología:.....	7
Resultados:.....	8
Conclusión:.....	8
Abstract:	9
Introduction:.....	9
Methodology:.....	9
Results:	10
Conclusion:.....	10
Introducción	11
Antecedentes:	14
<i>Inmunodeficiencia inducida por la infección por el VIH</i>	14
<i>Efectos benéficos adicionales de los INI</i>	17
<i>Resistencia del VIH a los INI</i>	18
Marco teórico y planteamiento del problema:	19
Objetivos:	22
Hipótesis y pregunta de investigación:	22
Metodología:	23
Consideraciones éticas	23
Selección de los participantes y criterios de inclusión.....	23
Tamaño de la muestra.....	24
Procedimientos	24
Muestras de sangre	24
Determinación de la carga viral residual.....	24
Evaluación de marcadores solubles de inflamación y riesgo cardiovascular	27
Frecuencia y fenotipo de activación y diferenciación de LT circulantes.....	27
Aislamiento de CMSP.....	27
Cuantificación de ADN proviral en CMSP	27
Análisis estadístico.....	30
Resultados	30
Caracterización sociodemográfica y clínica de los participantes del estudio	30

Diferencias en la reconstitución inmunológica entre los pacientes que incluyen o no INI	32
Diferencias en la frecuencia y fenotipo de activación y diferenciación de LT circulantes entre los pacientes que incluyen o no INI.....	32
Efecto del uso de INI en el nivel de replicación viral residual y la magnitud de reservorios virales circulantes	35
Efecto del uso de INI sobre marcadores solubles de inflamación sistémica y de enfermedad cardiovascular.....	36
Discusión:	38
Perspectivas:	41
Conclusiones:	42
Referencias:	43

Lista de tablas:

Tabla suplementaria 1. Anticuerpos utilizados para determinar la frecuencia y fenotipo de LT circulantes	277
Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los individuos al momento de inclusión en el estudio	31

Lista de figuras:

Figura suplementaria 1. Metodología empleada para determinar la carga viral residual.....	25
Figura suplementaria 2. Estandarización PCR carga viral residual.....	26
Figura suplementaria 3. Metodología empleada en para determinar el ADN proviral.	28
Figura suplementaria 4. Optimización de la PCR para determinar el ADN proviral.	29
Figura 1. Características clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico. .	31
Figura 2. Efecto de los INI en el recuento de los LT CD4 ⁺	32
Figura 3. Estrategia de análisis de citometría de flujo.	33
Figura 4. Efecto del uso de INI en el fenotipo de activación y diferenciación de LT CD4 ⁺ circulantes.....	34
Figura 5. Efecto del uso de INI en el fenotipo de activación y diferenciación de LT CD8 ⁺ circulantes.....	35
Figura 6. Efecto del uso de INI en la carga viral residual y en la magnitud de los reservorios virales circulantes.	36
Figura 7. Efecto del uso de INI sobre marcadores solubles de inflamación sistémica crónica y de enfermedad cardiovascular.	37

Abreviaturas:

ARV	Antirretrovirales
AZT	Zidovudina
BIC	Bictegravir
CAB	Cabotegravir
CMSP	Células mononucleares de sangre periférica
DTG	Dolutegravir
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EVG	Elvitegravir
Gp120	Glicoproteína 120
GPC	Guía de práctica clínica
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IL-6	Interleuquina-6
INI	Inhibidores de integrasa
IP	Inhibidores de proteasa
ITRAN	Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleótidos
ITRNN	Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleótidos
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
Lp-PLA2	Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas
LT	Linfocito T
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos
PCR	Proteína C reactiva
RAL	Raltegravir
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RT	Transcriptasa reversa
sCD14	CD14 soluble
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SRI	Síndrome de reconstitución inmunológica

TAR	Tratamiento antirretroviral
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

Resumen:

Introducción:

La propagación del VIH sigue siendo un desafío global. Aunque la terapia antirretroviral ha mejorado la calidad de vida, no existe aún una cura para esta infección que continúa cobrando vidas alrededor del mundo. El tratamiento antirretroviral (TAR) (también conocido como TARC o TARGA) es efectivo para prevenir la mortalidad por SIDA, pero requiere tomar medicamentos diariamente y de por vida ya que el VIH persiste debido a los reservorios virales latentes. El uso a largo plazo de antirretrovirales puede llevar a que se desarrolle la resistencia a los medicamentos, lo cual es un desafío para el manejo de esta infección. Los inhibidores de la integrasa (INI) son una de las familias de medicamentos más recientes, de los cuales se ha postulado que reducen los reservorios virales y la activación inmune. Por lo anterior, se plantea el uso de INI por sus beneficios en el control de la carga viral, en la recuperación de los linfocitos T CD4⁺, así como en otros parámetros inmunológicos. Los INI de segunda generación, como dolutegravir (DTG) y bicitegravir (BIC) tienen alta barrera genética, disminuyendo la incidencia de la resistencia farmacológica. Por lo anterior, el TAR que incluya INI podría beneficiar parámetros inmunológicos importantes, por lo cual, es importante establecer su impacto y efecto en la población colombiana, lo que podría ayudar a mejorar la expectativa y calidad de vida de los pacientes infectados.

Metodología:

Con la finalidad de evaluar el efecto de los inhibidores de integrasa en la población colombiana, y basándonos en estudios previos, se planteó un análisis observacional transversal para el cual se realizó una comparación de diferencias de medias entre 2 grupos independientes, con una muestra de 36 pacientes en cada grupo. El grupo 1 son pacientes que iniciaron TAR con un esquema basado en INI como tercer medicamento, y el grupo 2, pacientes que iniciaron con inhibidores de la proteasa (IP) o inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleótidos (ITRNN) como tercer fármaco, de esquemas que utilizan como columna vertebral dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleótidos (ITRAN); el grupo 2 se consideró grupo control para las comparaciones. De cada paciente se colectó sangre venosa a partir de la cual se evaluó el efecto de los INI en la reconstitución inmune por medio del recuento y la relación CD4/CD8; el fenotipo de activación y diferenciación de los linfocitos T circulantes a través de la citometría de flujo. Para determinar el efecto en el nivel de replicación viral residual y en la magnitud de los reservorios virales circulantes se realizó una PCR digital a partir de plasma y una

PCR multiplex en tiempo real a partir de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) respectivamente; el efecto en los marcadores solubles de inflamación sistémica crónica como sCD14, proteína C reactiva y dímero D, así como en los marcadores de enfermedad cardiovascular como lipoproteínas de alta y baja densidad, triglicéridos y colesterol total se evaluaron en un laboratorio externo, a excepción del sCD14 que este se determinó por medio de un kit de ELISA comercial.

Resultados:

Los pacientes que recibieron INI presentaron un mayor número de linfocitos T CD8⁺ (503,4 vs 678,4; p=0,0074), y un menor porcentaje de linfocitos T CD4⁺ (48,30 vs 34,55; p=0,0172); en consecuencia, una relación CD4/CD8 más baja en comparación con el grupo control (1,11 vs 0,56; p=0,0074). Al analizar el tiempo de tratamiento entre el grupo control y el grupo con INI se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo 29,75 meses más corto en el grupo con INI (51,10 vs 23,75; p<0,0001). Al examinar el estadio clínico y la carga viral al momento de iniciar el tratamiento, encontramos que en el grupo con INI había un porcentaje mayor de pacientes en estadio 3 (36,1 vs 22,9; p= 0,04), comparado con el grupo control. Al evaluar el impacto del uso de los inhibidores de integrasa en la carga viral residual y los niveles de reservorios virales circulantes del VIH, se encontró una carga viral residual de cero, en 4 pacientes del grupo control y en 6 pacientes del grupo de con INI, sin observarse diferencias significativas entre los pacientes con niveles detectables en ambos grupos. En relación con los marcadores de inflamación sistémica crónica, no se encontraron diferencias en los niveles de sCD14, proteína C reactiva y dímero D entre los pacientes con INI y el grupo control. Sin embargo, al analizar los marcadores de enfermedad cardiovascular, se observaron concentraciones más bajas de HDL en los pacientes del grupo tratado con INI en comparación con los pacientes del grupo control.

Conclusión:

En este estudio se investigó el impacto de los INI en pacientes con VIH que recibían tratamiento antirretroviral. Se encontró que los pacientes que tomaban INI tenían más linfocitos T CD8⁺ y menos linfocitos T CD4⁺ en comparación con el grupo control. También se observaron niveles más bajos de HDL en el grupo de INI, lo que podría ser poco favorable para el riesgo cardiovascular. No se encontraron diferencias significativas en la carga viral residual y los niveles de reservorios virales entre los grupos. No obstante, a pesar de que los pacientes con INI tenían un tiempo en tratamiento significativamente menor y estaban en un estadio clínico más avanzado comparado con el grupo control, la reconstitución inmunológica fue similar, e incluso el porcentaje de recuperación de LT CD4⁺ fue mayor.

Si bien estos hallazgos son relevantes, se necesita investigación adicional para comprender completamente los efectos de los INI en pacientes con VIH en Colombia.

Palabras clave: VIH, Terapia antirretroviral, Inhibidores de integrasa, Reconstitución inmune, Carga viral.

Abstract:

Introduction:

The spread of HIV remains a global challenge. Although antiretroviral therapy has improved the quality of life, there is still no cure for this infection, which continues to claim lives around the world. Antiretroviral therapy (ART) (also known as HAART or cART) is effective in preventing AIDS-related mortality but requires taking medications daily and for life because HIV persists due to latent viral reservoirs. Long-term use of antiretrovirals can lead to the development of drug resistance, which is a challenge in managing this infection. Integrase inhibitors (INI) are one of the most recent drug families, which have been suggested to reduce viral reservoirs and immune activation. Therefore, the use of INI is proposed for its benefits in controlling viral load, recovering CD4⁺ T lymphocytes, and other immunological parameters. Second-generation INIs, such as dolutegravir (DTG) and bictegravir (BIC), have a high genetic barrier, reducing the incidence of pharmacological resistance. Therefore, ART that includes INI could benefit important immunological parameters, making it important to establish its impact and effect on the Colombian population, which could help improve the life expectancy and quality of life of infected patients.

Methodology:

In order to assess the effect of integrase inhibitors in the Colombian population, and based on previous studies, a cross-sectional observational analysis was conducted. This analysis involved a comparison of mean differences between two independent groups, each consisting of 36 patients. Group 1 consisted of patients who initiated antiretroviral therapy (ART) with an INI-based regimen as their third medication, while Group 2 included patients who initiated therapy with protease inhibitors (PI) or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) as their third drug, in regimens that used two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI) as the backbone. Group 2 served as the control group for comparisons.

Venous blood samples were collected from each patient, and the effect of INIs on immune reconstitution was assessed by measuring CD4/CD8 counts, as well as the activation and differentiation phenotype of circulating T lymphocytes through flow cytometry. To determine the impact on residual viral replication levels and the magnitude of circulating viral reservoirs, digital PCR was performed on plasma, and real-time multiplex PCR was conducted on peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). The effects on soluble markers of chronic systemic inflammation, such as sCD14, C-reactive protein, and D-dimer, as well as markers of cardiovascular disease, including high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, triglycerides,

and total cholesterol, were evaluated at an external laboratory, except for sCD14, which was determined using a commercial ELISA kit.

Results:

Patients who received INIs showed a higher number of CD8⁺ T lymphocytes (503.4 vs 678.4; $p=0.0074$) and a lower percentage of CD4⁺ T lymphocytes (48.30 vs 34.55; $p=0.0172$); consequently, they had a lower CD4/CD8 ratio compared to the control group (1.11 vs 0.56; $p=0.0074$). When analyzing the treatment duration between the control group and the INI group, statistically significant differences were found, with the INI group having a 29.75-month shorter treatment duration (51.10 vs 23.75; $p<0.0001$). When examining the clinical stage and viral load at the start of treatment, it was found that the INI group had a higher percentage of patients in stage 3 (36.1 vs 22.9; $p=0.04$) compared to the control group.

When evaluating the impact of integrase inhibitor use on residual viral load and levels of circulating HIV viral reservoirs, a viral load of zero was found in 4 patients in the control group and 6 patients in the INI group, with no significant differences observed between patients with detectable levels in both groups. Regarding markers of chronic systemic inflammation, no differences were found in the levels of sCD14, C-reactive protein, and D-dimer between the INI patients and the control group. However, when analyzing markers of cardiovascular disease, lower concentrations of HDL were observed in patients in the INI-treated group compared to patients in the control group.

Conclusion:

Patients who received INIs showed a higher number of CD8⁺ T lymphocytes (503.4 vs 678.4; $p=0.0074$) and a lower percentage of CD4⁺ T lymphocytes (48.30 vs 34.55; $p=0.0172$); consequently, they had a lower CD4/CD8 ratio compared to the control group (1.11 vs 0.56; $p=0.0074$). When analyzing the treatment duration between the control group and the INI group, statistically significant differences were found, with the INI group having a 29.75-month shorter treatment duration (51.10 vs 23.75; $p<0.0001$). When examining the clinical stage and viral load at the start of treatment, it was found that the INI group had a higher percentage of patients in stage 3 (36.1 vs 22.9; $p=0.04$) compared to the control group.

When evaluating the impact of integrase inhibitor use on residual viral load and levels of circulating HIV viral reservoirs, a viral load of zero was found in 4 patients in the control group and 6 patients in the INI group, with no significant differences observed between patients with detectable levels in both groups. Regarding markers of chronic systemic inflammation, no differences were found in the levels of sCD14, C-reactive protein, and D-dimer between the INI patients and the control group. However, when analyzing markers of cardiovascular disease, lower concentrations of HDL were observed in patients in the INI-treated group compared to patients in the control group.

Keywords: HIV, Antiretroviral therapy, Integrase inhibitors, Immune reconstitution, Viral load.

Introducción

La propagación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los principales desafíos para la salud pública global. Desde el inicio de la pandemia, más de 40,1 millones de personas han perdido la vida a causa del virus (1). Afortunadamente, los avances en la terapia antirretroviral han mejorado la calidad y expectativa de vida de las personas que viven con el VIH. No obstante, aunque las medidas de prevención han ayudado a reducir significativamente las tasas de infección en todo el mundo, la enfermedad aún no tiene una cura efectiva. Además, el número de personas infectadas continúa en aumento y se estima que a nivel mundial en 2021 había 38,4 millones de personas viviendo con VIH; para el caso de Colombia con fecha de corte de enero 31 del 2022 el estimado total de pacientes infectados fue de 141.787.

En los años ochenta, cuando se reportaron los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), cuyo agente etiológico es el VIH, nadie podría haber imaginado el impacto que tendría esta enfermedad en la investigación de enfermedades infecciosas y en el desarrollo de fármacos. En las siguientes dos décadas, el descubrimiento de algunas moléculas cambió la historia del VIH/SIDA y abrió el camino para desarrollar agentes antivirales para el control de otras enfermedades infecciosas, como la hepatitis B, la hepatitis C e incluso los coronavirus (2). El descubrimiento de estos nuevos fármacos llevó a la reinención, el desarrollo y la revolución de conceptos como la resistencia a los medicamentos y la terapia combinada, especialmente para el VIH y la hepatitis C (2). Muchas de estas moléculas tienen como blanco terapéutico enzimas virales como la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa, que son esenciales para la replicación del virus. El enfoque inicial fue la monoterapia, pero rápidamente, y por la aparición de variantes resistentes a los medicamentos, el tratamiento antirretroviral (TAR) (también conocido como TARC o TARGA), se convirtió en el estándar de atención. El TAR consiste en combinar múltiples agentes antivirales para reducir la carga viral y prevenir la aparición de resistencia, y ha demostrado ser altamente efectiva para prevenir mortalidad asociada a SIDA (2,3).

En las últimas décadas, el TAR ha avanzado significativamente. Los regímenes complejos y tóxicos con múltiples dosis diarias y supresión viral incompleta han sido reemplazados por regímenes orales diarios más simples y altamente efectivos. Estos avances, no solo han mejorado la accesibilidad y tolerabilidad del tratamiento a esta infección, sino que también han permitido el establecimiento de regímenes que buscan la prevención, particularmente en grupos de riesgo. Sin embargo, a pesar de estos logros, todavía es necesario que las personas que viven con VIH tomen estos medicamentos diariamente y de por vida para poder mantener un control de la replicación viral, lo que se ha asociado con importantes efectos adversos (4).

Dos importantes beneficios del TAR han sido la disminución de la cantidad y severidad de enfermedades relacionadas con la inmunosupresión asociada al VIH,

así como la reducción significativa de la transmisión de este virus (5–10). La supresión sostenida del virus previene la selección de mutaciones de resistencia a los medicamentos, promueve que se mantenga o aumente el número de linfocitos T (LT) CD4⁺, y brinda beneficios clínicos importantes que son objetivos fundamentales del tratamiento (11,12). Además, la supresión del VIH con el TAR también puede reducir la inflamación y la activación del sistema inmunológico, disminuyendo así el riesgo de enfermedades cardiovasculares y otras patologías en personas infectadas en comparación con individuos que no reciben terapia (13,14). A pesar de estos beneficios, la erradicación del VIH no es posible con los antirretrovirales (ARV) existentes. Interrumpir el tratamiento puede llevar a un rebote del virus, a un empeoramiento de la función inmunológica y a un mayor riesgo de enfermedades y muerte (15). La incapacidad de erradicar el virus se debe en gran medida a la producción continua de proteínas o partículas virales por parte de las células que actúan como reservorios virales (16); estos productos activan linfocitos y macrófagos perpetuando la activación inmunitaria. Por ejemplo, la glicoproteína 120 de la envoltura del VIH (gp120) induce la liberación de IL-1 β por parte de los macrófagos, mediante la unión al receptor de quimiocinas CCR5 (17). Las proteínas estructurales del VIH-1 p17, p24 y gp41, actúan como patrones moleculares asociados a patógenos virales (PAMP) a través de TLR2 y sus heterodímeros, lo que conduce a una activación inmunitaria a través de la vía de señalización de NF κ B (18). Del mismo modo, el ARN de cadena sencilla del VIH-1 interactúa con los receptores de reconocimiento de patrones TLR-7 y TLR-9 en las células dendríticas plasmocitoides e induce la producción de IFN- α , contribuyendo a la activación inmune crónica (19). Por lo tanto, la persistencia del VIH-1 en los individuos genera un mayor riesgo de desarrollar comorbilidades conocidas como condiciones no relacionadas al SIDA (20,21). De hecho, varios estudios han mostrado que las personas que viven con el VIH tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación con las personas sin infección (22,23), esto asociado a la inflamación crónica residual. Es así como, diversos biomarcadores de activación de monocitos (CD14 soluble), alteración de la coagulación (dímero D), aumento de la permeabilidad intestinal y translocación microbiana (como el lipopolisacárido circulante o la proteína de unión a ácidos grasos intestinales), y el metabolismo del colesterol (lipoproteínas circulantes) se encuentran alterados en personas que viven con VIH, y no se normalizan completamente a pesar del TAR (24). Muchos de estos biomarcadores están asociados con la aterogénesis, un proceso inflamatorio que conduce a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (por ejemplo, infarto de miocardio) (25). Además, el agotamiento de los LT CD4⁺ entre las personas con VIH se asocia con tasas más altas y riesgo de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica y accidente cerebrovascular isquémico (26). La inmunidad adaptativa debilitada favorece el desarrollo de infecciones oportunistas, que a su vez generan una respuesta inflamatoria que podría promover el desarrollo de la enfermedad cardiovascular

(26). Por otro lado, algunos estudios también sugieren que el propio VIH puede causar cardiomiopatía a través de la infección directa de los miocitos cardíacos (27).

A pesar de estos riesgos y gracias al TAR, hoy en día se considera que la infección por VIH es una enfermedad crónica controlable. No obstante, el uso a largo plazo de los antirretrovirales conlleva efectos secundarios, entre ellos el desarrollo de resistencia a los medicamentos, lo que representa un gran desafío para el manejo de estos pacientes a largo plazo (28). La resistencia se debe a múltiples factores; entre ellos, la alta tasa de replicación y mutación, lo que permite la rápida aparición de nuevas variantes del virus, la falta de adherencia a la terapia y al control incompleto de la carga viral (29), entre otros. De hecho, estas variantes pueden transmitirse y algunos estudios sugieren que alrededor del 10% de los pacientes que nunca han recibido TAR son portadores de al menos una variante resistente del VIH (30,31). Además, la resistencia simultánea a dos o más fármacos, habitualmente de la misma familia, se ha convertido en un fenómeno relativamente frecuente. Por lo tanto, la multi-resistencia farmacológica del VIH es un tema preocupante (30,32).

Desde su introducción en 1.987, la terapia antirretroviral ha evolucionado constantemente (33). Actualmente, se han aprobado más de treinta medicamentos anti-VIH en todo el mundo, clasificados en seis categorías terapéuticas según su mecanismo de acción: (i) inhibidores de la transcriptasa reversa (RT) análogos de nucleósidos/nucleótidos, que actúan inhibiendo competitivamente a la RT del VIH compitiendo con los nucleósidos, incorporándose a la cadena del ADN viral e interrumpiendo su elongación; (ii) inhibidores de RT no análogos de nucleósidos, que inhiben la RT al unirse en una posición distante de los sitios activos de la RT, interfiriendo con su actividad de ADN polimerasa; (iii) los inhibidores de la proteasa, cuyo efecto consiste en inhibir competitivamente a la proteasa viral, evitando la maduración y formación de los viriones infecciosos; (iv) inhibidores de integrasa (INI), los cuales bloquean el proceso de integración del ADN viral al genoma de la célula hospedera mediante la unión al sitio catalítico de la integrasa viral; (v) inhibidores de la entrada, los cuales pueden inhibir selectivamente la unión de la envoltura viral con el correceptor CCR5 de la superficie de la célula hospedero o evitar la entrada del virus alterando la dinámica de interacción entre la proteína de envoltura gp41 del VIH y la membrana de la célula hospedera; y por último, (vi) los inhibidores de cápside, estos se unen directamente a la cápside del VIH en un bolsillo entre las subunidades de la proteína de la cápside e interfieren con la importación nuclear del ADN proviral y reducen la producción de subunidades de la proteína de la cápside. (33–39).

Con varias limitaciones y efectos secundarios, el primer medicamento desarrollado y aprobado para uso clínico fue la zidovudina (AZT), perteneciente a la familia de los inhibidores de la RT análogos de nucleósidos (40). El siguiente avance se produjo en 1.996 con el primer inhibidor de proteasa, el saquinavir, seguido por los inhibidores de RT no nucleósidos. Ese mismo año, se estableció el uso del TAR, lo

que aumentó significativamente la expectativa y calidad de vida de los pacientes (41). En 2.001 se aprobó el primer inhibidor de la RT nucleótido, el tenofovir, y en 2.003, el primer inhibidor de fusión, la enfuvirtida. En 2.007, estuvieron disponibles también el primer INI, el raltegravir, y el primer inhibidor de CCR5, el maraviroc (41).

Los INI son una de las familias de medicamentos antirretrovirales aprobados más recientemente para tratar el VIH (33). Fueron introducidos en 2.007, lo que marcó un hito importante en el tratamiento del VIH, ya que son medicamentos potentes y bien tolerados. Actualmente se encuentran aprobadas 5 formulaciones de INI que incluyen el raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG; aprobado en 2.012), dolutegravir (DTG; aprobado en 2.013), bictegravir (BIC; aprobado en 2.018) y cabotegravir (CAB; aprobado en 2.020) (33,42,43). Algunos estudios han sugerido que la administración de INI podría reducir parcialmente los reservorios, disminuir la cantidad de LT CD4⁺ de memoria infectados y disminuir significativamente los niveles de activación inmune, como por ejemplo la frecuencia de LT CD8⁺ CD38⁺ (44–46).

Al incrementarse el acceso y la disponibilidad del TAR y la disponibilidad de más información sobre los efectos diferenciales de los diversos medicamentos en la activación inmune y el proceso inflamatorio característico de esta infección, surgen interrogantes y dudas sobre cuáles son los medicamentos de primera línea (para iniciar el tratamiento por primera vez) ideales y los posibles beneficios de cambiar de régimen en determinadas circunstancias. En la actualidad, se han evaluado los beneficios de iniciar/cambiar a regímenes que incluyen INI y se han obtenido resultados prometedores. Por ejemplo, al cambiar de un régimen basado en inhibidores de proteasa a uno basado en RAL, se observó una reducción en los niveles de marcadores inflamatorios, mejoría en los parámetros neuropsicológicos y, de activación inmune, particularmente en la disminución de la expresión de HLA-DR y CD86, así como la de los receptores de quimiocinas CCR2 y CX3CR1 (47–49). Los resultados antes mencionados podrían sugerir que los INI tienen efectos beneficiosos sobre la activación inmune crónica y la inflamación. De ahí la importancia de realizar más estudios que evalúen su efecto en parámetros inmunológicos y en desenlaces clínicos que promuevan su inclusión en los diferentes regímenes del TAR de primera línea.

Antecedentes:

Inmunodeficiencia inducida por la infección por el VIH

La infección por el VIH-1 se caracteriza principalmente por una destrucción de LT CD4⁺, su principal célula blanco, que sumado a la hiperactivación inmune que se establece desde la fase aguda conduce a la inmunosupresión generalizada (50). No obstante, el VIH causa alteraciones funcionales en otras subpoblaciones celulares y órganos linfoides (51,52). La entrada del VIH sigue una secuencia de eventos que comienza con la unión del virión a la superficie celular, facilitada por las

interacciones no covalentes entre las proteínas de la envoltura y factores de unión celular (53–55). La unión inicial con la molécula CD4, la cual está presente en la superficie de los LT ayudadores, en monocitos-macrófagos y en células dendríticas, induce la exposición del sitio de unión al correceptor. Allí se produce la unión de la proteína gp41 al correceptor CCR5 o CXCR4 (56), lo que favorece la fusión de la envoltura viral con la membrana celular, facilitando la entrada de la cápside del virus al citoplasma de la célula. Una vez dentro de la célula, la RT asociada al virión, dirige la síntesis de una copia lineal de ADN bicatenario del genoma viral en un proceso conocido como retrotranscripción. Este proceso se produce dentro de un complejo de pre-integración viral compuesto por las proteínas p17, Vpr e integrasa que se transporta activamente al núcleo celular (57–60). Una vez en el núcleo celular, el ADN viral se integra al genoma celular por acción de la enzima integrasa. Para llevar a cabo la integración, esta enzima separa los nucleótidos de cada extremo 3' del ADN bicatenario, creando dos extremos cohesivos facilitando su integración en el genoma del hospedero. Los monocitos / macrófagos, las células dendríticas y microgliales y los LT CD4⁺ inactivos infectados, de forma latente, contienen provirus integrado y son importantes reservorios celulares de larga duración (61). Los genes virales se replican junto con el ADN cromosómico del hospedero y pueden persistir durante toda la vida de la célula. Una falla o bloqueo de la actividad de la enzima integrasa del VIH puede dar como resultado la no formación del provirus y por lo tanto no se producirá el virus infeccioso, ni se constituirán nuevos reservorios virales (62,63). Tras la activación celular, se produce la transcripción del ADN proviral en un ARN mensajero (64), que migra al citoplasma, donde se sintetizan las proteínas estructurales de los nuevos viriones; en este punto, se da la formación de la partícula viral inmadura, la cual se debe desplazar hacia la superficie celular, para ser exteriorizada a través de un proceso de gemación en el cual la partícula viral inmadura toma parte de la membrana celular para formar su envoltura. En este proceso, la envoltura incorpora proteínas de la célula hospedera y se enriquece con fosfolípidos y colesterol. Luego, en el espacio extracelular los precursores polipeptídicos son procesados por la proteasa viral para producir partículas virales maduras (65–67).

La infección crónica del VIH provoca una disfunción gradual del sistema inmunológico, lo que se traduce en una disminución de la actividad antiviral efectora, incluyendo la disminución de la secreción de citoquinas necesarias para limitar la replicación del virus. Además, se produce una disminución de la actividad celular debido al aumento de la expresión de receptores inhibidores en la superficie de los LT (68,69). Mientras que en la mayoría de las infecciones agudas la activación del sistema inmunológico juega un papel beneficioso al controlar y eliminar los patógenos invasores, resolviendo así los procesos infecciosos, en las infecciones crónicas el papel de la activación inmune se vuelve mucho más complejo (70). Dentro del marco de la infección por VIH, la activación inmune crónica es una característica distintiva, que incluso constituye uno de los indicadores más sólidos de la evolución de la enfermedad (13). La activación inmune crónica en personas

con VIH persiste, aunque se mantengan niveles indetectables de carga viral mediante el TAR. Esto contribuye al desarrollo de enfermedades concomitantes, como la aterosclerosis, que se asocia con la inflamación, alteraciones en la coagulación y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Estudios han demostrado una correlación positiva entre los niveles de interleuquina-6 (IL-6) y el dímero D con la enfermedad cardiovascular mortal en personas con VIH (14). La activación inmune crónica en personas con VIH durante el TAR puede tener múltiples causas, como la replicación viral persistente de bajo nivel, el daño a los enterocitos que causa la translocación microbiana, la presencia de coinfecciones, la translocación de mediadores proinflamatorios a través de la mucosa intestinal e incluso el propio TAR, entre otros factores (71–73). Esta activación inmune se evidencia de diferentes formas, como la activación policlonal de los linfocitos B, el incremento en la renovación y la frecuencia de los LT activados, y el aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias en el suero sanguíneo (74,75). La generación de las principales células diana del virus, es decir, los LT activados, es el aspecto más relevante de la activación inmune crónica en VIH, ya que esto fomenta la replicación viral y la elevada renovación de los LT CD4⁺ y LT CD8⁺; este proceso pone en tensión los mecanismos homeostáticos, lo que produce una reducción en la vida media general de los LT (76,77).

Los medicamentos antirretrovirales han tenido un impacto positivo en la evolución clínica de la infección por VIH. Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar un efecto negativo en su estado de salud al iniciar el TAR, debido a una restauración rápida e intensa de la respuesta inmunológica, que puede ser descontrolada y excesiva (78,79). Este fenómeno, conocido como síndrome de reconstitución inmunológica (SRI), se ha relacionado con ciertos trastornos inflamatorios, enfermedades autoinmunes o reactivación de infecciones subclínicas previas (80). El SRI se caracteriza por el empeoramiento paradójico de una infección previa o la aparición de una afección no diagnosticada previamente, en pacientes que conviven con el VIH, poco tiempo después de comenzar el TAR (81). La mayoría de los casos de SRI se presentan en las primeras semanas o meses del TAR y se desarrollan por la influencia de diversos factores, como el uso de inhibidores de proteasa, la susceptibilidad genética del paciente, la carga microbiana del agente que causa el síndrome, la recuperación en el número y función de las células inmunitarias, la redistribución de los LT, problemas en la función reguladora de estas células, y cambios en el perfil de los LT ayudadores (82,83). Adicionalmente, el SRI también se asocia con una reacción inflamatoria temporal, pero en ocasiones severa, y que está dirigida a una infección preexistente, como el *M. avium*, el Citomegalovirus y el *M. tuberculosis* (84,85).

Los pacientes con VIH que inician el TAR incluyendo un INI experimentan una reducción más rápida del ARN del VIH en el plasma y, según la mayoría de los estudios aleatorizados, también experimentan una recuperación más rápida de los LT CD4⁺ en comparación con aquellos que comienzan la terapia con un inhibidor de

la proteasa o un inhibidor de la retrotranscriptasa no nucleósido como tercer medicamento (86). Se ha demostrado que estos factores están relacionados con la aparición del SRI, por lo que, en teoría, el uso de INI podría aumentar la frecuencia de este síndrome. De hecho, quienes comenzaron el TAR con un número de LT CD4⁺ menor a 350 células/mm³ o con una enfermedad definitoria de SIDA, independientemente del número de LT CD4⁺, y que tomaron RAL y DTG como parte de su tratamiento, mostraron una mayor probabilidad de desarrollar el SRI (86). De hecho, hay cada vez más evidencia que sugiere que el uso de INI, especialmente DTG y EVG, se relaciona con una mayor posibilidad de desarrollar el SRI en pacientes con una presentación tardía y presencia de un patógeno oportunista (87). Sin embargo, es importante resaltar que, en la actualidad, el inicio del TAR se hace de manera temprana, disminuyendo el riesgo de presentación de SRI, en pacientes que podrían beneficiarse del uso de INI.

Efectos benéficos adicionales de los INI

En términos generales, el uso del TAR a menudo reduce los niveles de activación inmune e inflamación en personas con el VIH; sin embargo, es importante destacar que estos niveles no alcanzan los valores promedio que exhiben las personas no infectadas con el VIH (88). Se ha observado que la reducción de la carga viral por debajo de los límites de detección establecidos por los ensayos clínicos comunes (<40 copias/mL), sin importar el momento de inicio del tratamiento antirretroviral en el curso de la infección por el VIH, se relaciona con una disminución en la activación inmune (89). A pesar de estos efectos benéficos, se ha evidenciado que ciertos medicamentos antirretrovirales, como los inhibidores de la RT análogos de nucleósido, pueden causar estrés oxidativo en las células; el estrés oxidativo es un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y las defensas antioxidantes celulares que previenen el daño celular causado por las ROS (90). Este desequilibrio es un factor clave en la toxicidad de estos medicamentos, lo que puede provocar defectos en la producción de energía y en el ADN mitocondrial (90). Hasta la fecha, no se ha llevado a cabo una evaluación completa del impacto de los INI en la función mitocondrial, pero la información disponible sugiere que también tienen cierto grado de toxicidad mitocondrial, pero en menor medida que otras familias de antirretrovirales (91–93).

Con la mejoría en el acceso y con una mayor disponibilidad de medicamentos antirretrovirales con actividad antiviral y con capacidad de regular la activación inmune, surgen preguntas e inquietudes sobre qué medicamentos son los más adecuados para ser usados como tratamiento inicial y sobre los posibles beneficios de cambiar de régimen en ciertas circunstancias. De hecho, se ha investigado recientemente el efecto de cambiar a regímenes de tratamiento que incluyan INI y los resultados han sido alentadores. Por ejemplo, se observó una disminución en los niveles de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF- α) y el dímero D cuando se realizó un cambio de

un régimen que contenía inhibidores de proteasa a un régimen que contenía RAL (94). Igualmente, en un ensayo clínico aleatorizado en adultos infectados con el VIH, sin tratamiento previo, se evaluaron los efectos de usar un régimen que incluía un INI (EVG/Cobicistat / Tenofovir DF / Emtricitabina), en comparación con otro que no lo contenía (Efavirenz / Tenofovir DF / Emtricitabina) (95). De forma interesante, se observaron cambios en los marcadores plasmáticos sistémicos, incluyendo la PCR, IL-6, receptores I del TNF- α , la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2) y los marcadores de activación de monocitos (CD14 y CD163 solubles). La mayoría de los marcadores disminuyeron en ambos grupos, pero el inicio del régimen con INI se asoció con mayores disminuciones en PCR, sCD14 y Lp-PLA2 (95). En otro estudio realizado por el grupo "AIDS Clinical Trials Group", denominado A5248, los pacientes que recibieron RAL en combinación con tenofovir DF / emtricitabina, exhibieron una tendencia hacia la normalización de los indicadores de activación inmune. En particular, se observó una disminución en la expresión de HLA-DR y CD86, así como de los receptores de quimiocinas CCR2 y CX3CR1 (48). Además de los efectos sobre el sistema inmune, otro estudio publicado en 2019 reportó que individuos que cambiaron su esquema de TAR para incluir EVG o RAL experimentaron mejoras en los parámetros neuropsicológicos, asociadas a una disminución en el estrés oxidativo en el sistema nervioso central (49). En línea con los estudios descritos, los autores también evidenciaron cambios en los biomarcadores de activación inmune que podrían ir de la mano con una disminución general de la inflamación, lo que sugiere que tanto EVG como RAL son una mejor opción que efavirenz (49). Cabe destacar que los pacientes que participaron en estos estudios provienen de Estados Unidos y de Puerto Rico.

Resistencia del VIH a los INI

A pesar de los notables avances en el TAR que han revolucionado el manejo de la infección por el VIH, aún sigue siendo difícil evitar que el virus adquiera resistencia a los fármacos antirretrovirales por varias razones; una de ellas es la existencia de diferencias genéticas entre los subtipos del VIH, lo que se ve agravado por la variación resultante de la selección natural (96). Como se mencionó anteriormente, una de las familias de medicamentos recientemente aprobados para tratar la infección por el VIH son los INI, los cuales son altamente efectivos tanto en personas que nunca han recibido tratamiento previo como en personas con experiencia en tratamiento que pueden haber desarrollado resistencia a múltiples fármacos de otras familias (96).

Hasta la fecha, se ha documentado el desarrollo de la resistencia del VIH a todos los antirretrovirales (28). En cuanto a los INI, los agentes de primera generación como RAL y EVG, presentan perfiles de resistencia clínica parecidos, incluyendo la resistencia cruzada, que se produce cuando se desarrolla resistencia a un fármaco de la misma familia (42). Las mutaciones que están relacionadas con la resistencia a los INI se encuentran principalmente en las posiciones IN 66, 92, 143, 147, 148 y

155. En el caso del RAL, se han encontrado tres mutaciones asociadas a la resistencia en las posiciones Y143, Q148 y N155 dentro del sitio activo de la integrasa. Por otro lado, las mutaciones que se asocian con la resistencia al EVG incluyen T66I, E92Q, N155H y Q148H/K/R. También existen mutaciones de resistencia cruzada entre el RAL y el EVG, ubicadas en IN148 y 155. Es importante destacar que el mutante de Y143 provoca la pérdida del apilamiento pi del grupo metil-oxadiazol de RAL con la cadena lateral Y143. Este mecanismo se ve reforzado por el hecho de que los mutantes Y143 no reducen la susceptibilidad a los compuestos INI que carecen del grupo oxadiazol, como, por ejemplo, el EVG (42,97–99). Los INI de segunda generación, BIC y DTG, comparten perfiles de resistencia similares y podrían mantener su eficacia frente a mutaciones resistentes seleccionadas por los inhibidores de primera generación (42,100).

Se ha comprobado que los INI resultan efectivos en regímenes de rescate tanto para niños como adultos, y también como tratamiento inicial en adultos, debido a su capacidad para controlar rápidamente la replicación viral. Asimismo, presentan un menor riesgo de desarrollar resistencia cruzada con otras familias de agentes antirretrovirales y tienen un perfil de efectos secundarios favorable; de ahí que estos inhibidores se planteen como una opción atractiva para tratar a niños con VIH resistente a múltiples fármacos (101).

En resumen, a partir de los resultados mencionados previamente, se puede concluir que los INI tienen un impacto positivo en la activación inmune crónica y la inflamación, lo que destaca la importancia su implementación y cobertura en los pacientes, considerando que a partir de la guía de práctica clínica (GPC) del 2.021 se incluyeron en los regímenes de tratamiento antirretroviral, y que sólo el 15,58% de los pacientes que tienen TAR los usa (102).

Marco teórico y planteamiento del problema:

Además de los desafíos importantes en la prevención, detección y diagnóstico del VIH, la atención de pacientes infectados que reciben TAR ha enfrentado dificultades y problemas, que se pueden clasificar de la siguiente manera: i) problemas operativos, relacionados con la adecuada cobertura, cumplimiento y seguimiento de la terapia; ii) problemas virales, relacionados con la generación de resistencia a los medicamentos antirretrovirales, y iii) problemas inmunológicos, principalmente relacionados con el fracaso en la reconstitución del sistema inmunológico (103–105). Los problemas operativos abarcan aquellos relacionados con la escasez de recursos para la implementación de programas completos de VIH, la falta de suministro de medicamentos antirretrovirales, la limitada infraestructura del sistema de salud y la baja disposición para comenzar el TAR y mantener la adherencia a largo plazo (104). También existe un estigma persistente asociado con la infección por VIH, lo que dificulta la detección oportuna de casos y el comienzo temprano del TAR(104).

El segundo tipo de problema que enfrenta el TAR es la resistencia a los medicamentos antirretrovirales, lo que es la causa más común del fracaso del tratamiento y requiere un cambio en el régimen del TAR (106). La resistencia a los medicamentos se produce debido a la elevada tasa de mutaciones virales, que es favorecida por una falta de adherencia adecuada al TAR, restricciones farmacocinéticas, dosificación inapropiada o interacciones farmacológicas (105). Así mismo, la falta de un seguimiento adecuado y la carencia de indicadores precisos sobre la resistencia a los medicamentos antirretrovirales disminuyen la eficacia del TAR (107). Es importante destacar que, a pesar de recibir TAR, el VIH puede continuar replicándose a niveles muy bajos que no son detectables con los ensayos convencionales; esta replicación residual es un factor determinante en la pobre reconstitución del sistema inmunológico y en la progresión de la enfermedad (108). Por último, la preocupación acerca de la reconstitución inmunológica parcial causada por el TAR es significativa, especialmente en el contexto de la supresión viral (103). Este problema ha recibido más atención últimamente, ya que es la principal causa del aumento de las afecciones no definitorias del SIDA y de la mortalidad relacionada, a pesar de la disminución de las muertes por SIDA (103). En efecto, las enfermedades no definitorias del SIDA, como las enfermedades cardiovasculares, son la causa de alrededor del 42% de las muertes en pacientes infectados con VIH que están bajo TAR y tienen supresión viral; además, estos individuos tienen una tasa de mortalidad más alta que la población en general, incluso sin contar las enfermedades relacionadas con el SIDA (109,110).

En el contexto clínico, la respuesta al TAR puede ser categorizada en dos tipos: virológica e inmunológica. La respuesta virológica se consigue cuando se logra suprimir la carga viral antes de la semana 26 después de comenzar el tratamiento (106). Por su parte, la reconstitución inmunológica se ha medido extensamente mediante el aumento en el recuento de LT CD4⁺, que se espera que ocurra durante los primeros dos años de tratamiento; sin embargo, no todos los pacientes alcanzarán niveles normales de LT CD4⁺ y algunos tendrán una recuperación más lenta, lo cual depende, entre otros, de la etapa de la infección al momento de comenzar la terapia (111). Comúnmente, la carga viral y el recuento de LT CD4⁺ se miden de manera regular en pacientes con VIH que están con TAR y se utilizan para detectar posibles fallas terapéuticas (112). De hecho, las dos primeras formas de falla terapéutica se refieren a un aumento constante de la carga viral o una disminución de los niveles de LT CD4⁺, a pesar del uso continuo del TAR. El tercer tipo de falla terapéutica es clínica, lo que significa que se presenta la aparición de condiciones relacionadas con la inmunodeficiencia severa (definitorias) o no definitorias de SIDA, como enfermedades cardiovasculares o renales, entre otras (106,107).

Aparte de la disminución de los LT CD4⁺, otro aspecto crucial de la infección por VIH es la activación inmunológica crónica, relacionada con factores como la replicación viral persistente, la reactivación de coinfecciones, el deterioro de la

mucosa intestinal y el aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias en el cuerpo (69). Cabe destacar que, aún en presencia de supresión viral lograda mediante el TAR, los pacientes con VIH presentan niveles elevados de marcadores de activación inmunológica en comparación con aquellos que no están infectados (113,114). Entre los marcadores celulares de activación inmunológica crónica se encuentran HLA-DR, CD38 y Ki-67, mientras que los marcadores solubles incluyen sCD14, PCR, dímero D y las citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-1b y TNF- α (70). La activación inmune crónica lleva al aumento de poblaciones celulares innatas inflamatorias. Estas células participan en la producción de mediadores inflamatorios, lo que promueve un ciclo vicioso en la infección por el VIH (115,116). En pacientes infectados con el VIH, aunque están recibiendo TAR supresora, todavía hay un aumento en los marcadores de enfermedad cardiovascular como el dímero D y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (117). La falta de una reconstitución inmunológica total tiene efectos en la composición y función de distintas poblaciones de células inmunes, especialmente en los LT (118). Esto puede resultar en una disminución de los mecanismos antivirales, como la producción de citoquinas y moléculas citotóxicas, así como una disminución de la degranulación celular, lo que a su vez aumenta el número de células susceptibles a la infección por VIH y aumenta el riesgo de daño a los órganos (119–121).

Teniendo en cuenta lo anterior, debido a la presencia de la activación inmune crónica y niveles elevados de inflamación sistémica, la infección por VIH es considerada una enfermedad inflamatoria crónica. Por lo tanto, es necesario el estudio de estrategias para contrarrestar o limitar los trastornos inflamatorios relacionados con el VIH. Una de las estrategias que se han propuesto recientemente es el uso de INI, ya que además de su impacto en la carga viral y en la recuperación de los niveles de LT CD4⁺, hay evidencia que indica que estos fármacos tienen efectos benéficos en otros parámetros importantes, como el nivel de reservorios virales y la reconstitución inmunológica (122,123). De hecho, estos fármacos reducen la integración del ADN viral, lo que llevaría a una menor formación de reservorios virales latentes, los cuales son la principal barrera para la cura del VIH y también determinan la necesidad del TAR continuada (122,124–126). Otro beneficio importante de los INI más recientes, como el DTG y el BIC, es que tienen una alta barrera genética que ayuda a prevenir el desarrollo de resistencia farmacológica, lo cual se traduce en una menor frecuencia de falla terapéutica relacionada con la resistencia viral (42,127). También hay evidencia que indica que el TAR que incluye INI puede beneficiar parámetros inmunológicos importantes como la relación CD4/CD8, el fenotipo de activación y agotamiento inmunológico, el estadio de diferenciación de los LT y su capacidad funcional (128,129). Todos estos factores son esenciales para el control del VIH, y cualquier alteración en ellos puede asociarse con una mayor progresión de la enfermedad (130–132). No obstante, aún queda por establecer si estos y otros parámetros inmunológicos, son afectados por esquemas de TAR de primera línea que incluyan INI, particularmente en la población colombiana quienes han tenido un acceso limitado a este grupo de

medicamentos debido a que hasta hace poco fueron incluidos en las guías de práctica clínica.

Objetivos:

General: Determinar el efecto del uso de INI como fármacos de primera línea sobre el nivel de reconstitución inmunológica, la magnitud del reservorio viral circulante, y marcadores de riesgo cardiovascular en individuos con infección por el VIH que reciben TAR.

Específicos:

1. Comparar el nivel de reconstitución inmunológica, en términos del conteo de linfocitos T CD4⁺ y la relación CD4/CD8 entre pacientes que están o no usando INI.
2. Evaluar el fenotipo de activación y diferenciación de linfocitos T circulantes entre pacientes que están o no usando INI.
3. Cuantificar la replicación viral residual y la magnitud de reservorios virales circulantes, y determinar si existen diferencias entre pacientes que están o no usando INI.
4. Establecer diferencias entre los niveles de marcadores solubles de inflamación sistémica (sCD14, Dímero D y PCR), y marcadores de enfermedad cardiovascular (lipoproteínas de alta y baja densidad, triglicéridos y colesterol total) entre pacientes que están o no usando INI.

Hipótesis y pregunta de investigación:

Pregunta de investigación:

¿El uso de INI como tercer medicamento, en reemplazo de inhibidores de transcriptasa o de proteasa, dentro del TAR de primera línea tiene efectos benéficos sobre variables virológicas, inmunológicas, o marcadores de inflamación sistémica en pacientes colombianos con infección por el VIH?

Hipótesis:

Los individuos que reciban INI como tercer medicamento en su TAR de primera línea exhibirán un mejor control de la replicación viral residual y una menor cantidad de reservorios virales circulantes, en comparación con aquellos que no reciban este tipo de antirretrovirales (controles). Además, los individuos que reciban INI experimentarán una mayor recuperación de la relación CD4/CD8 y de las subpoblaciones de LT, al igual que una disminución en los marcadores de inflamación crónica, de activación inmunológica y de riesgo cardiovascular, en comparación con los controles.

Metodología:

Consideraciones éticas

Todos los procedimientos se realizaron basados en los principios de la declaración de Helsinki y la resolución 8430 de 1.993. De acuerdo con el artículo 11 de esta resolución, el presente trabajo se consideró de riesgo mínimo. Todos los individuos firmaron el consentimiento informado, previamente aprobado por el Comité de bioética Sede Investigación Universitaria CBE-SIU, UdeA (acta 19-08-844 del 15 de mayo de 2.019).

Se mantuvo la confidencialidad y anonimidad de cada individuo. Además, se siguieron las recomendaciones de los lineamientos para la implementación de la política de seguridad del paciente y la guía de buenas prácticas para la seguridad del paciente en la atención en salud.

Selección de los participantes y criterios de inclusión

Para la inclusión de los individuos con infección por el VIH, se revisaron las bases de datos de los programas de atención integral de instituciones de salud de Medellín (IPS Virrey Solís) y Cali (CORPOSIDA), desde el año 2.013 hasta febrero del 2.022. El muestreo fue a conveniencia. Los participantes se seleccionaron consecutivamente desde el 2.013 hasta completar el tamaño de la muestra, acorde al cumplimiento de los siguientes criterios de inclusión:

1. Individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de infección por el VIH, según la guía de práctica clínica colombiana (133).
2. Pacientes que iniciaron TAR dentro del primer año de diagnóstico, y que al momento del reclutamiento llevaran al menos un año de inicio del tratamiento.
3. Pacientes que iniciaron con un esquema de TAR basado en dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósido/nucleótido, más un tercer medicamento que puede ser i) INI; ii) inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido/nucleótido; iii) inhibidor de proteasa.

Se excluyeron del estudio mujeres en embarazo y pacientes que tengan datos clínicos y paraclínicos incompletos en su historia clínica.

La comparación se hizo con base en el uso o no de fármacos INI como tercer medicamento en la TAR de primera línea. Para ello, se tuvieron los siguientes grupos de comparación:

- Grupo 1: individuos que iniciaron TAR con INI como tercer medicamento.
- Grupo 2 (Grupo control): individuos que iniciaron TAR con inhibidores de la proteasa (IP) o Inhibidores de la transcriptasa Reversa no análogos de nucleótido (ITRNN) como tercer fármaco de esquemas que utilizan como columna vertebral dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleótido (ITRAN).

Tamaño de la muestra

Teniendo en cuenta estudios previos donde se ha planteado la reducción de reservorios virales con el uso de INI en diversos esquemas de TAR y que en Colombia no se disponen de estudios donde se haya evaluado este efecto, se diseñó un estudio piloto con el objetivo de detectar diferencias entre los dos grupos, con un tamaño del efecto moderado de 0,6, una probabilidad de error tipo I del 5% y un poder del 80%. Se planteó una comparación de diferencia de medias entre dos grupos independientes, para lo cual se calculó una muestra de 36 individuos en cada grupo, para un total de 72 individuos. Cabe anotar que, aunque se incluyó la muestra completa, un individuo del grupo 1 debió ser excluido del estudio, por lo que el total de pacientes analizados fue de 71 (grupo 1= 35 pacientes; grupo 2= 36 pacientes).

Procedimientos

Se solicitó al participante su consentimiento para acceder a la información de su historia clínica y los resultados de exámenes realizados desde su diagnóstico hasta el momento del reclutamiento, incluyendo carga viral de VIH y recuento de LT CD4⁺, entre otros. Adicionalmente, en el momento de inclusión en el estudio, a cada individuo se le tomó una muestra de sangre venosa para los parámetros virológicos e inmunológicos descritos a continuación.

Muestras de sangre

Se colectaron 24 mL de sangre venosa periférica en tubos que contenían ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para posteriormente obtener plasma y células mononucleares de sangre periférica (CMSP). Adicionalmente, 5mL fueron colectados en tubos secos para luego obtener suero, y 3,2 mL fueron colectados en tubos que contenían citrato de sodio para obtener plasma. La sangre total se usó para evaluar el fenotipo de LT y para realizar un hemograma completo automatizado. La sangre restante se centrifugó a 300 x g por 10 minutos para obtener plasma o suero. El plasma se usó para determinar la carga viral y la residual del VIH, así como los niveles de sCD14 y el dímero D; el suero se utilizó para determinar los niveles de PCR y los parámetros del perfil lipídico (lipoproteínas de alta [HDL] y baja densidad [LDL], triglicéridos y colesterol total). Finalmente, la fracción celular se usó para el aislamiento de CMSP para cuantificar el ADN proviral y realizar, a futuro, ensayos de funcionalidad de LT.

Determinación de la carga viral residual

La carga viral residual en plasma al nivel de una copia de ARN/mL se determinó por medio de una de PCR digital usando el termociclador de PCR digital QIAcuity® (**Figura Suplementaria 1**). Para esto, se extrajo el ARN viral a partir de 1mL de plasma usando el kit comercial Quick-RNA™ Viral kit (cat.: R1035-E, Marca ZYMO), siguiendo las instrucciones del fabricante, centrifugando previamente la muestra a 20.000 x g por 90 minutos y retirando 800 uL de sobrenadante. A partir del RNA viral extraído se procedió a sintetizar ADNc usando el kit comercial iScript™ cDNA Synthesis Kit (cat.: 1708891; Bio-Rad), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Una vez obtenido el ADNc se procedió a realizar el montaje de la PCR digital, utilizando el kit QIAcuity® Probe PCR (Qiagen, 10 uL), los “primers” 6F (CATGTTTTTCAGCATTATCAGAAGGA) y 84R (TGCTTGATGTCCCCCAC) (ambos amplifican una región conservada del gen gag), ambos a una concentración de 0,8 uM, y la sonda Gag.P FAM-CCACCCCACAAGATTTAAACACCATGCTAA-BHQ1 a una concentración de 0,3 uM. El volumen de muestra fue de 15 uL, para un volumen final por reacción de 40 uL. Las muestras se analizaron en placas de 24 pozos cada uno con 26.000 divisiones, con el siguiente protocolo de PCR: temperatura inicial 95°C por 5 minutos y luego 50 ciclos de 95°C por 15 segundos y 60°C por 1 minuto. La placa se leyó en el canal SYBR/FAM. Previo a esta determinación, se hizo una estandarización en dos fases; la primera utilizando PCR en tiempo real y posteriormente la PCR digital (dPCR) (**Figura Suplementaria 2**).

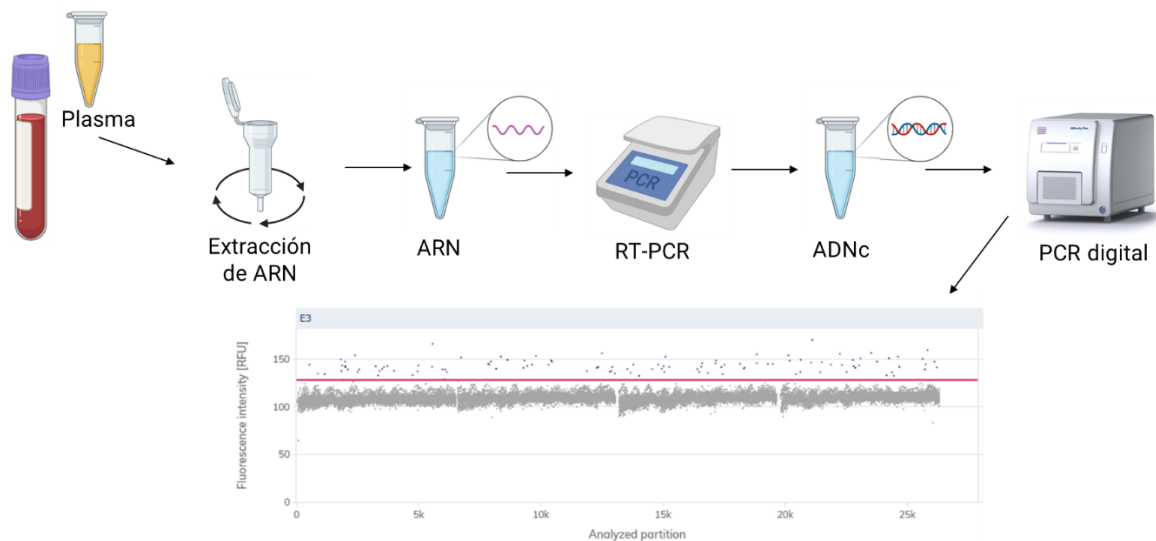


Figura suplementaria 1. Metodología empleada para determinar la carga viral residual. En el diagrama de dispersión se muestra el resultado de la PCR digital de un solo paciente, cada punto corresponde a una de las 26.000 repeticiones de la PCR; el eje X muestra las particiones analizadas (reacciones de PCR), y el eje Y indica la intensidad de fluorescencia (RFU). La línea roja indica el “umbral” a partir del cual se considera una partición positiva.

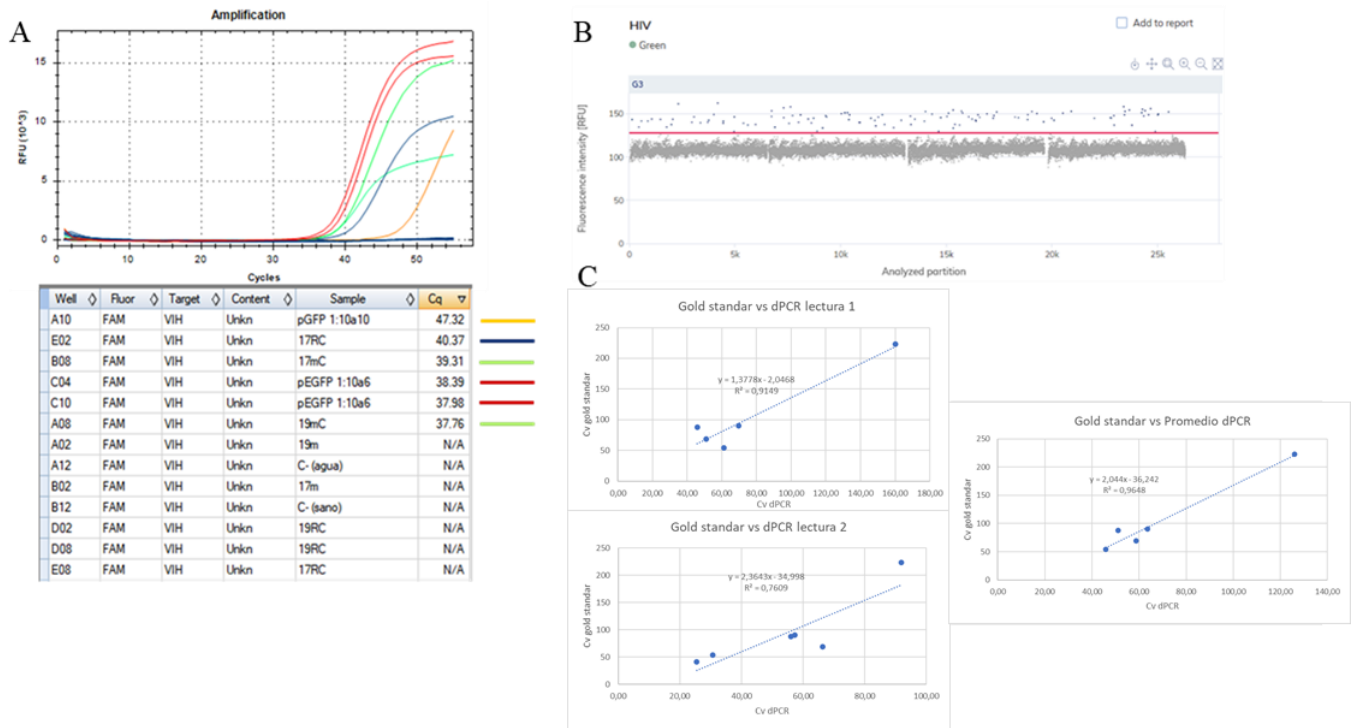


Figura suplementaria 2. Estandarización PCR carga viral residual. La estandarización de esta técnica se desarrolló en dos fases: la primera fase se realizó a través de una PCR en tiempo real y la segunda mediante la PCR digital. **A.** PCR en tiempo real. En esta primera fase se probó la metodología de extracción del ARN a partir del plasma; para esto se utilizaron dos diluciones del plásmido pNL43-dE-EGFP (pEGFP) como controles positivos ya que este plásmido posee el genoma completo del VIH-1; por otro lado, se usó plasma de un individuo sano y agua como controles negativos. Adicionalmente, se utilizaron dos muestras de pacientes con carga viral indetectable (<40 copias/mL) que se extrajeron mediante 2 técnicas diferentes, para optimizar la cantidad y calidad del ácido nucleico obtenido. La primera por medio de un robot a través de perlas magnéticas y la segunda de forma manual usando columnas; en la extracción manual se utilizó o no centrifugación del plasma, previo a la extracción. Cada color indica una muestra diferente, siendo las líneas rojas y amarilla los controles positivos, donde la línea roja es el plásmido diluido 1: 10⁶ y la amarilla 1: 10¹⁰; las líneas verdes son las muestras de los pacientes, extraídas de forma manual y centrifugadas y la línea azul es una de las muestras que se extrajeron en el robot. Las muestras que se extrajeron manualmente y no se centrifugaron no amplificaron al igual que una de las muestras extraídas por el robot. Una vez terminada la PCR se pudo determinar que los “primers” funcionaron y que el mejor método de extracción fue el manual con centrifugación. **B.** Al haber determinado cual era el mejor método de extracción y que la PCR funcionaba, decidimos probar la PCR digital (dPCR); para esto se utilizaron 6 muestras de pacientes con carga viral detectable, con la finalidad de conocer que tan cerca estaba nuestro resultado del valor real. Se muestra el resultado representativo de uno de los 6 pacientes. La línea roja indica el “umbral” a partir del cual se considera una partición positiva; cada punto representa una partición. **C.** De cada muestra se realizaron 2 mediciones, en las cuales variábamos la ganancia y la saturación; por lo tanto, para determinar cuál de las mediciones era la mejor se realizó una correlación entre la carga viral cuantificada por la dPCR y la carga viral cuantificada en un laboratorio clínico certificado de la ciudad de Medellín (*Gold estándar*) (por qPCR). De lo anterior, se pudo concluir que la mejor cuantificación era la que se obtenía al sacar el promedio de ambas mediciones, ya que al realizar la correlación se obtuvo un valor del R² de 0,9648.

Evaluación de marcadores solubles de inflamación y riesgo cardiovascular

Los niveles de sCD14 se determinaron en plasma a través de ELISA, usando el kit comercial Human sCD14 ELISA Kit (MyBioSource; cat.: MBS2514176), siguiendo las instrucciones del fabricante. En un laboratorio clínico validado de la ciudad de Medellín, se determinaron los niveles de LDL, HDL, triglicéridos y colesterol total (ensayo colorimétrico) en suero, así como los niveles de PCR (inmunoturbimetría) y dímero D (inmunocromatografía) en plasma.

Frecuencia y fenotipo de activación y diferenciación de LT circulantes

La frecuencia y fenotipo de activación y diferenciación de LT circulantes se determinó a través de citometría de flujo multiparamétrica. Para esto, 100 μ L de sangre total fueron incubados por 30 minutos con dosis optimizadas de anticuerpos acoplados a fluorocromos (**Tabla suplementaria 1**). Posteriormente, los glóbulos rojos fueron lisados con 2 mL de la solución FACS Lysing 1X (BD) por 25 minutos. Finalmente, las células fueron lavadas con suero fetal bovino (SFB) 1% en PBS 1X (FACS buffer) y resuspendidas en paraformaldehído al 2%, para realizar la adquisición en el citómetro de flujo LSR Fortessa (BD). El conteo absoluto de LT se calculó a partir del hemograma completo automatizado realizado en un laboratorio clínico validado de la ciudad de Medellín.

Tabla suplementaria 1. Anticuerpos utilizados para determinar la frecuencia y fenotipo de LT circulantes

Anticuerpo	Clona	Marca	Catálogo	Dosis utilizada
CD3 APC efluor 780	UCHT1	Invitrogen	47-0038-42	2 μ L
CD4 V450	RPA-T4	BD	560345	1,25 μ L
CD8 PE Texas red	3B5	Invitrogen	MHCD0817	1 μ L
HLA-DR PerCP Cy5.5	G46-6	BD	552764	2,5 μ L
CD38 BV510	HIT2	BD	563251	1,25 μ L
CCR7 PE Cy7	3D12	BD	560922	2,5 μ L
CD45RA Alexa Fluor 700	HI100	BD	560673	0,6 μ L
CD57 FITC	HNK-1	BD	347393	5 μ L

Aislamiento de CMSP

El aislamiento de CMSP se realizó a través de un gradiente de densidad de Ficoll (Ficoll Paque, GE Healthcare), siguiendo las instrucciones del fabricante. Luego del aislamiento, las CMSP fueron lavadas dos veces con la solución FACS buffer y posteriormente congeladas en nitrógeno líquido con medio RPMI 1640 suplementado con SFB 10% y penicilina 100 U/mL, estreptomycin 100 mg/mL y L-glutamina 2 mM (medio completo) con dimetilsulfóxido al 10%, para la posterior realización de los análisis respectivos. De notar, todos los experimentos se realizaron con CMSP criopreservadas.

Cuantificación de ADN proviral en CMSP

El ADN proviral en CMSP se determinó a través de un protocolo de PCR en tiempo real usando el termociclador CFX96™ (**Figura Suplementaria 3**). Para esto, se

extrajo el ADN de 5×10^6 CMSP con el kit comercial Quick-DNA™ Miniprep Plus Kit (Cat: D4068, Marca ZYMO) siguiendo las instrucciones del fabricante. Una vez obtenido el DNA se usaron 8 uL del mismo en presencia de los siguientes “primers” y sondas:

“Primers” dirigidos a VIH (Región conservada de la secuencia LTR):

“Primer” NEC005-F; Secuencia: GCC TCA ATA AAG CTT GCC

“Primer” NEC131-R; Secuencia: GGC GCC ACT GCT AGA GAT TTT

Sonda: MGB-LTR; Secuencia: /56-FAM/AA GTR GTG TGT GCC C/3MGBEc/

Sonda dirigida a CD4:

Sonda: TaqMan™ Gene Expression Assay, VIC primer-limited Ref:4448485. Applied Biosystems

Las sondas y “primers” dirigidos a VIH se usaron a una concentración de 3 uM y 8 uM respectivamente. El master mix utilizado para la reacción de PCR fue Luna® Universal Probe qPCR Master Mix (cat.: M3004S), del que se utilizaron 10 uL por reacción. El volumen final por reacción de PCR fue de 20 uL y se utilizó el siguiente protocolo de PCR: temperatura inicial de 95°C por 5 minutos y luego 45 ciclos de 95°C por 20 segundos y 60°C por 45 segundos. La placa se leyó en el canal FAM (sonda VIH) y en el canal VIC (sonda CD4) (**Figura suplementaria 3**). Adicionalmente, se muestra el proceso de estandarización de esta técnica (**Figura suplementaria 4**).

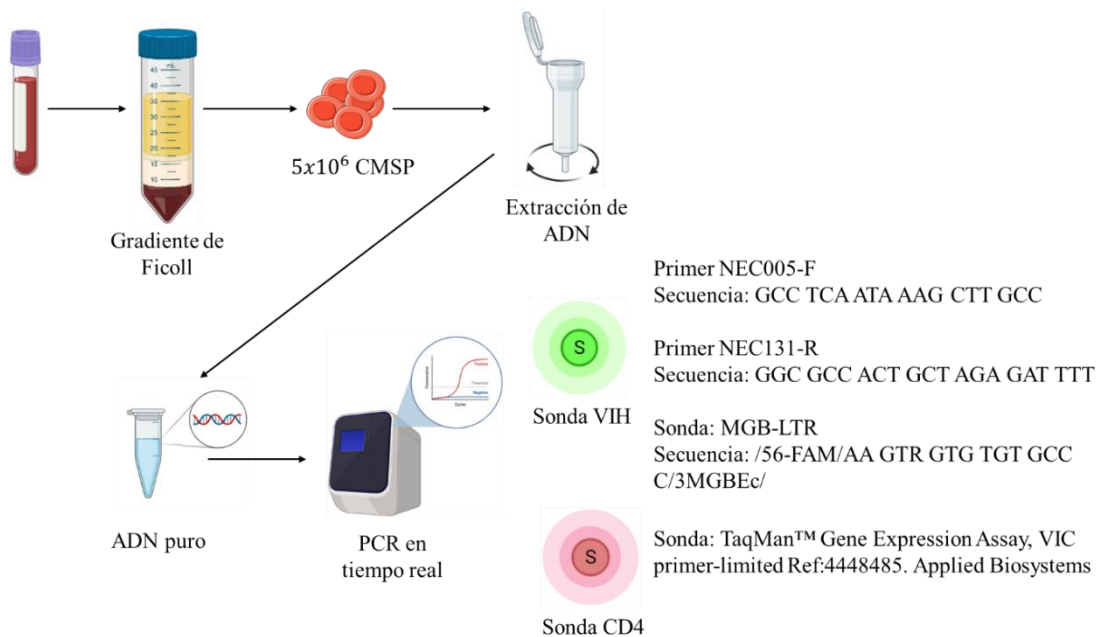
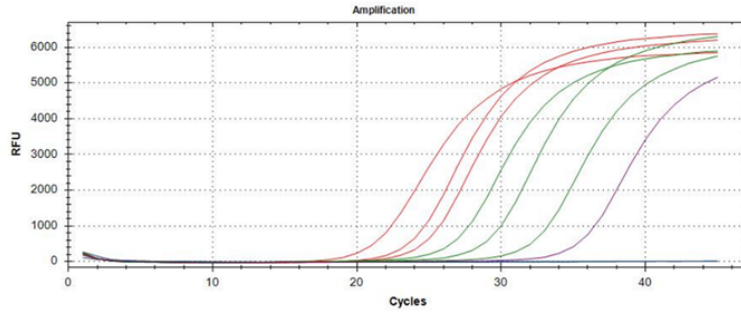


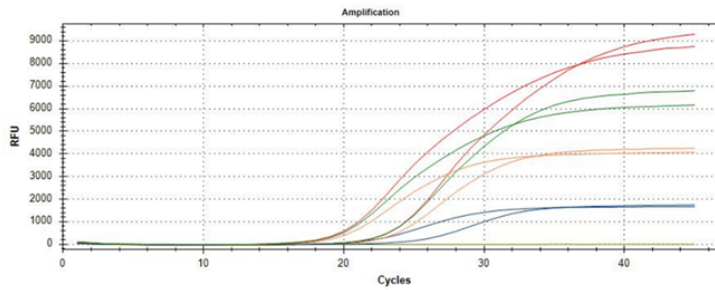
Figura suplementaria 3. Metodología empleada en para determinar el ADN proviral.

A



Well	Fluor	Target	Content	Sample	Cq
C03	FAM	HIV	Unkn	h9-8ul	20.53
C04	FAM	HIV	Unkn	h9-5ul	22.89
C05	FAM	HIV	Unkn	h9-2ul	23.86
C06	FAM	HIV	Unkn	pool8ul	25.85
C07	FAM	HIV	Unkn	pool5ul	28.18
C08	FAM	HIV	Unkn	pool2 ul	31.21
C09	FAM	HIV	Unkn	Muestra	34.18
F09	FAM	HIV	Neg Ctrl	C- mix	N/A
F10	FAM	HIV	Neg Ctrl	C- Agua	N/A

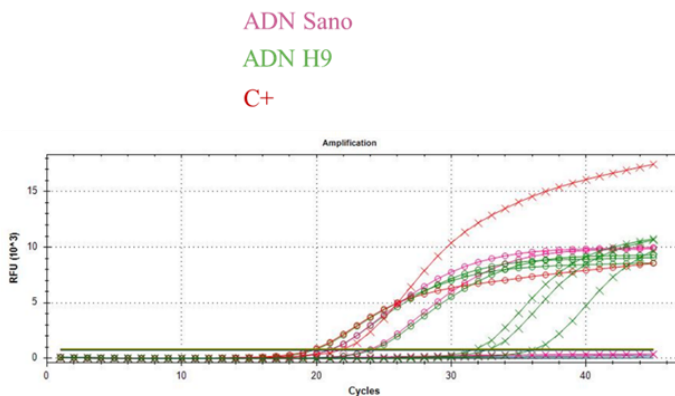
B



Mix 1: Sonda 1x
 Mix 2: Sonda 0,75x
 Mix 3: Sonda 0,5x
 Mix 4: Sonda 0,25x

Well	Fluor	Target	Content	Biological Group	Sample	Cq
C02	VIC	CD4	Unkn	Mix 1	DNA PBMC puro	19.79
D02	VIC	CD4	Unkn	Mix 1	DNA PBMC (1:10)	23.21
C05	VIC	CD4	Unkn	Mix 2	DNA PBMC puro	19.29
D05	VIC	CD4	Unkn	Mix 2	DNA PBMC (1:10)	22.79
C08	VIC	CD4	Unkn	Mix 3	DNA PBMC puro	19.44
D08	VIC	CD4	Unkn	Mix 3	DNA PBMC (1:10)	22.99
C11	VIC	CD4	Unkn	Mix 4	DNA PBMC puro	21.05
D11	VIC	CD4	Unkn	Mix 4	DNA PBMC (1:10)	24.70
E11	VIC	CD4	Neg Ctrl		C- PCR	N/A

C



ADN Sano
 ADN H9
 C+

Well	Fluor	Target	Content	Sample	Cq
E01	FAM	VIH	Unkn	DNA H9 puro	31.50
E01	VIC	CD4	Unkn	DNA H9 puro	20.03
F01	FAM	VIH	Unkn	DNA H9 1:2	32.55
F01	VIC	CD4	Unkn	DNA H9 1:2	21.12
G01	FAM	VIH	Unkn	DNA H9 1:10	35.93
G01	VIC	CD4	Unkn	DNA H9 1:10	24.25
F03	FAM	VIH	Unkn	DNA Sano 1:2	N/A
F03	VIC	CD4	Unkn	DNA Sano 1:2	21.18
G03	FAM	VIH	Unkn	DNA Sano 1:10	N/A
G03	VIC	CD4	Unkn	DNA Sano 1:10	24.04
F12	FAM	VIH	Neg Ctrl	MIX	N/A
F12	VIC	CD4	Neg Ctrl	MIX	N/A
G12	FAM	VIH	Neg Ctrl	H2O	N/A
G12	VIC	CD4	Neg Ctrl	H2O	N/A
H12	FAM	VIH	Pos Ctrl	C+	21.70
H12	VIC	CD4	Pos Ctrl	C+	19.79

Figura suplementaria 4. Optimización de la PCR para determinar el ADN proviral. A. Para determinar la cantidad óptima de ADN se evaluaron 3 cantidades diferentes: 8 μ L, 5 μ L y 2 μ L. Para esta PCR se usó ADN de células H9 (crónicamente infectadas con VIH) y un pool de ADN de individuos con infección por el VIH, además de una muestra de ADN de un individuo con la infección (8 μ L). Cada color representa una muestra de ADN diferente, siendo la línea roja la correspondiente al ADN de las células H9, la línea azul el ADN del pool de individuos con infección por el VIH, y la

línea fucsia la muestra de un individuo infectado. Una vez finalizada la PCR se pudo determinar que la cantidad óptima de ADN por reacción de PCR era la de 8 μ L. **B.** Al tratarse de una PCR múltiplex, también se tenía que determinar la concentración de sonda a usar, para lo cual se evaluaron las siguientes concentraciones: 1x (Mix 1), 0,75x (Mix 2), 0,5x (Mix 3) y 0,25x (Mix 4). Para esta PCR se utilizó ADN de CMSP puro y en una dilución 1:10. Cada color representa una concentración diferente de sonda para el gen CD4. De esta PCR se concluyó que la concentración óptima de sonda era de 0,5x (Mix 3). **C.** Con la finalidad de evaluar si todo el proceso de optimización se había hecho en forma correcta, se probó con ADN de un individuo sano como control, así como ADN de células H9 (tanto muestras puras como diluidas 1:2 y 1:10). Las “x” corresponden a la amplificación del genoma de VIH y los “círculos” a la amplificación del gen CD4; el color fucsia representa el ADN del individuo sano, el color verde representa el ADN de las células H9 y el color rojo representa el ADN del pool de individuos con infección por el VIH (control positivo).

Análisis estadístico

La distribución de los datos se determinó mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. La diferencia entre los grupos se determinó a través de una prueba t (distribución normal) o de Mann-Whitney (distribución no normal). Para determinar las diferencias entre las frecuencias de las variables categóricas (sexo y detección de la carga viral) se utilizó la prueba exacta de Fisher. Las correlaciones se determinaron por medio de un análisis de correlación de Pearson, en el cual el valor del r permite determinar si la correlación es fuerte ($r \geq 0,50$), moderada ($0,30 < r < 0,50$) o débil ($r < 0,30$) (134), además de determinar si es directa (valor positivo) o indirecta (valor negativo). Los análisis estadísticos y los gráficos se realizaron usando el software GraphPad Prism 8.1.

Resultados

Caracterización sociodemográfica y clínica de los participantes del estudio

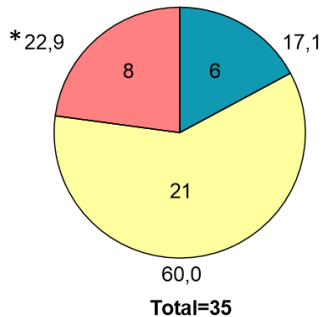
Se incluyeron 71 individuos que cumplieron con los criterios de inclusión (35 en el grupo control y 36 en el grupo con INI). Los datos sociodemográficos y clínicos se resumen en la **Tabla 1**. En comparación con el grupo control que no recibía INI, los individuos que sí recibían estos medicamentos tenían un menor tiempo de tratamiento, lo cual se asoció con un mayor conteo de LT CD8⁺, así como una menor relación CD4/CD8 (**Tabla 1**). Al evaluar el estadio clínico y la carga viral al momento de iniciar el tratamiento, encontramos que en el grupo con INI había un porcentaje mayor de pacientes en estadio 3 (36,1 vs 22,9; $p= 0,04$), comparado con el grupo control, sugiriendo que estos pacientes iniciaron el TAR en una etapa más avanzada de la enfermedad (**figura 1**). No hubo diferencias significativas en el porcentaje de individuos con carga viral indetectable, así como tampoco en el porcentaje de individuos que tuvieron cambios en su esquema de tratamiento (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los individuos al momento de inclusión en el estudio.

Parámetros	Control (sin INI) (n=35)	Con INI (n=36)	Valor p
Edad; años; Mediana (IQR) ^a	37,3 (29,10 – 48,50)	38,20 (30,45 – 57,30)	
Sexo (Mujeres : Hombres) ^b	7:28	10:26	
Tiempo en tratamiento; meses; Mediana (IQR) ^a	51,10 (34,10 – 79,70)	23,75 (17,45 – 33,80)	<0,0001
Recuento de LT CD4 ⁺ ; células/μL; Mediana (IQR) ^a	410,6 (291,0 – 599,1)	435,2 (245,2 – 643,0)	
Recuento de LT CD8 ⁺ ; células/μL; Mediana (IQR) ^a	503,4 (311,1 – 813,1)	678,4 (443,7 – 1,010)	0,0074
Relación CD4/CD8; Mediana (IQR) ^a	1,11 (0,49 – 1,35)	0,56 (0,38 – 0,96)	0,0101
Individuos con carga viral indetectable (%) ^b	88,57	86,11	
Carga viral al momento de iniciar el TAR	33.505 (6.464 – 144.445)	107.784 (4.261 – 465.165)	
Individuos con cambios de esquema de tratamiento previo (%) ^a	31,43	22,2	

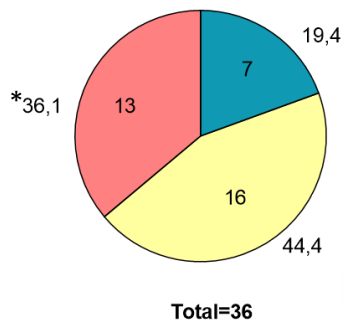
^a Prueba de Mann-Whitney; ^b Prueba de Fisher; INI: Inhibidor de integrasa.

**Estadio VIH al momento del inicio del TAR
Pacientes sin INI**



Estadio	Recuento LT CD4 ⁺ (células/μL)
1	≥ 500
2	200 - 499
3	< 200

**Estadio VIH al momento del inicio del TAR
Pacientes con INI**



*Estadio 3 p=0,04 (Fisher)

Figura 1. Características clínicas de los pacientes al momento de iniciar el TAR. Se muestra la distribución de los pacientes en cada estadio de acuerdo con su recuento de LT CD4⁺, tanto para el grupo con INI como para el grupo control.

Diferencias en la reconstitución inmunológica entre los pacientes que incluyen o no INI

Por medio de citometría de flujo se determinó el recuento de los LT CD4⁺ y LT CD8⁺, además de la relación CD4/CD8. Como se puede observar en la **tabla 1**, los pacientes del grupo con INI tenían una mayor cantidad de LT CD8⁺ (678,4 vs 503,4; $p=0,0074$) y una relación CD4/CD8 menor al compararse con el grupo control (0,56 vs 1,11; $p=0,0101$). Sin embargo, al analizar el porcentaje de recuperación del recuento de LT CD4⁺ desde el momento del diagnóstico hasta el reclutamiento en el estudio, encontramos que los pacientes del grupo con INI tuvieron un mayor porcentaje de recuperación en comparación con el grupo control (52,7% vs 32%, respectivamente) (**Figura 2**).

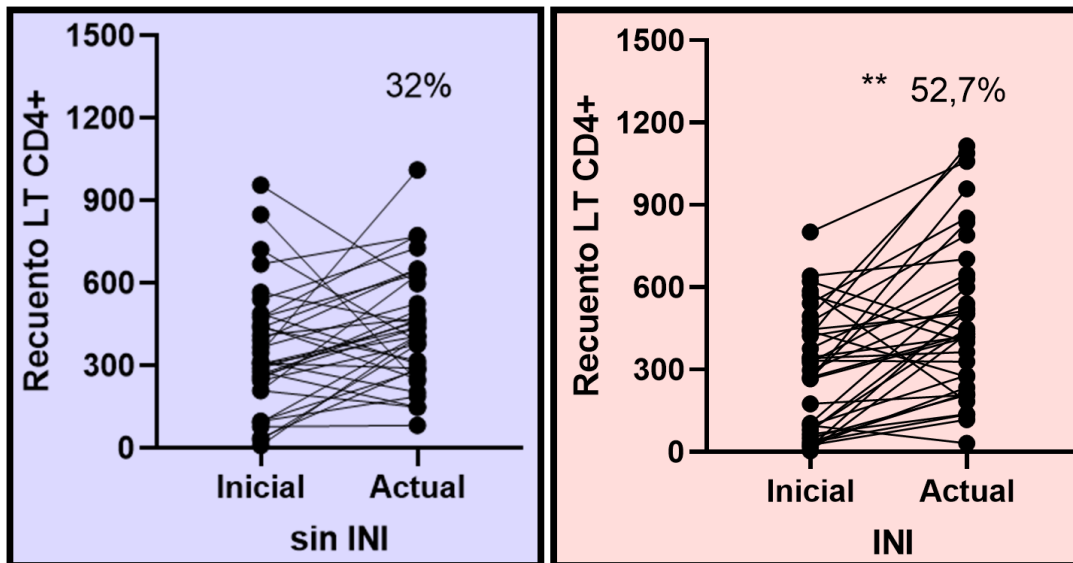


Figura 2. Efecto de los INI en el recuento de los LT CD4⁺. Se muestra el recuento de los LT CD4⁺, al momento del diagnóstico y al momento del reclutamiento en el estudio, tanto en el grupo control (Sin INI) como en el grupo con INI. Se indica el porcentaje de recuperación de los LT CD4⁺.

Diferencias en la frecuencia y fenotipo de activación y diferenciación de LT circulantes entre los pacientes que incluyen o no INI

Por medio de citometría de flujo se analizaron las subpoblaciones de LT CD4⁺ y LT CD8⁺, siguiendo la estrategia de "gating" que se muestra en la **Figura 3**. En comparación con el grupo control, se observaron menores porcentajes de LT CD4⁺ totales, así como de la subpoblación de células vírgenes y de memoria central CD57⁺ en individuos que recibían INI (**Figura 4**). No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de individuos cuando se compararon los porcentajes de LT CD4⁺ de memoria central, de memoria efectora, o TEMRA, así como en el porcentaje de células con fenotipo de activación HLA-DR⁺ CD38⁺

(**Figura 4**). Por otro lado, en relación con el grupo control, los individuos que recibían INI mostraron mayores porcentajes de LT CD8⁺, así como de la subpoblación de memoria efectora (**Figura 5**), mientras que no se observaron diferencias adicionales para ninguna de las otras subpoblaciones evaluadas (**Figura 5**).

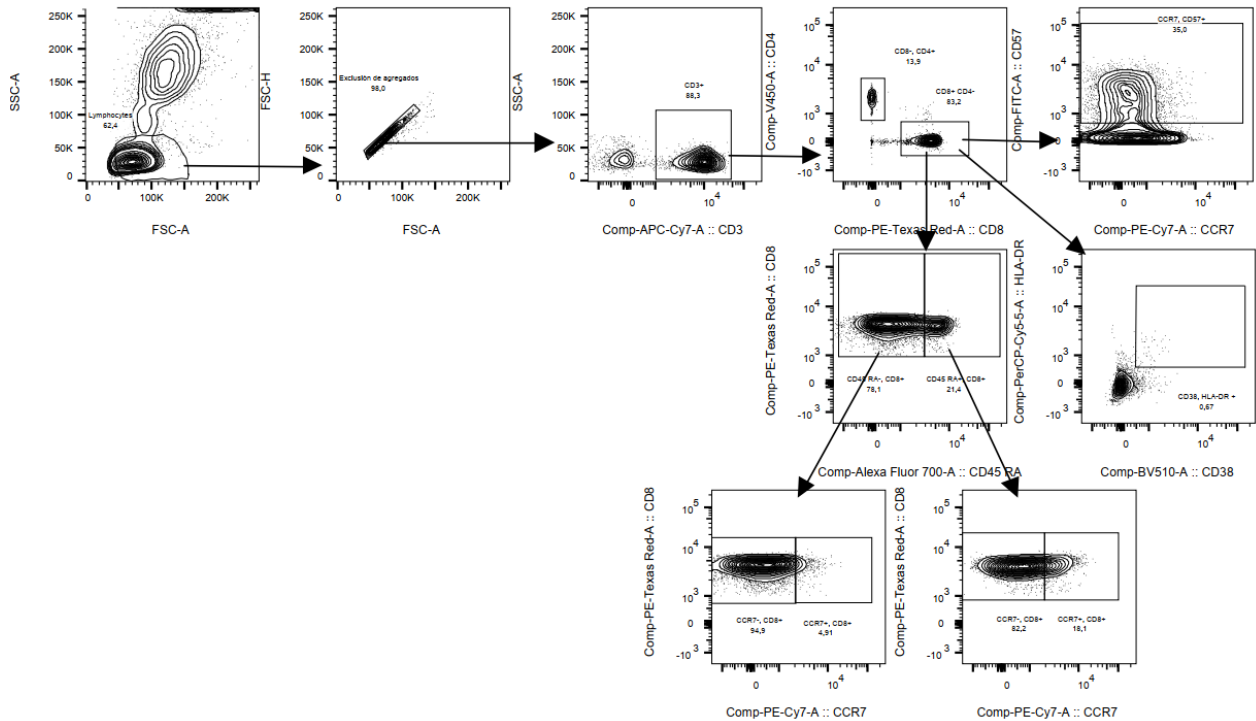


Figura 3. Estrategia de análisis de citometría de flujo. El análisis de citometría se realizó sobre la población de linfocitos, la cual se estableció con base en los parámetros de granularidad (SSC) y tamaño (FSC). Se procedió a realizar la exclusión de agregados teniendo en cuenta el tamaño de los linfocitos tanto en área (FSC-A) como en altura (FSC-H). Posteriormente, se seleccionó la población de células CD3⁺ y sobre estas se seleccionaron las poblaciones CD4⁺ y CD8⁺. Finalmente, se analizaron las subpoblaciones de LT CD4⁺ vírgenes: CD45RA⁺ CCR7⁺; de memoria central: CD45RA⁻ CCR7⁺; de memoria efectora: CD45RA⁻ CCR7⁻; TEMRA: CD45RA⁺ CCR7⁻. Además, se analizaron las células activadas (HLA-DR⁺ CD38⁺), y células que expresan el marcador de senescencia CD57. Se procedió de la misma manera para el análisis de los LT CD8⁺.

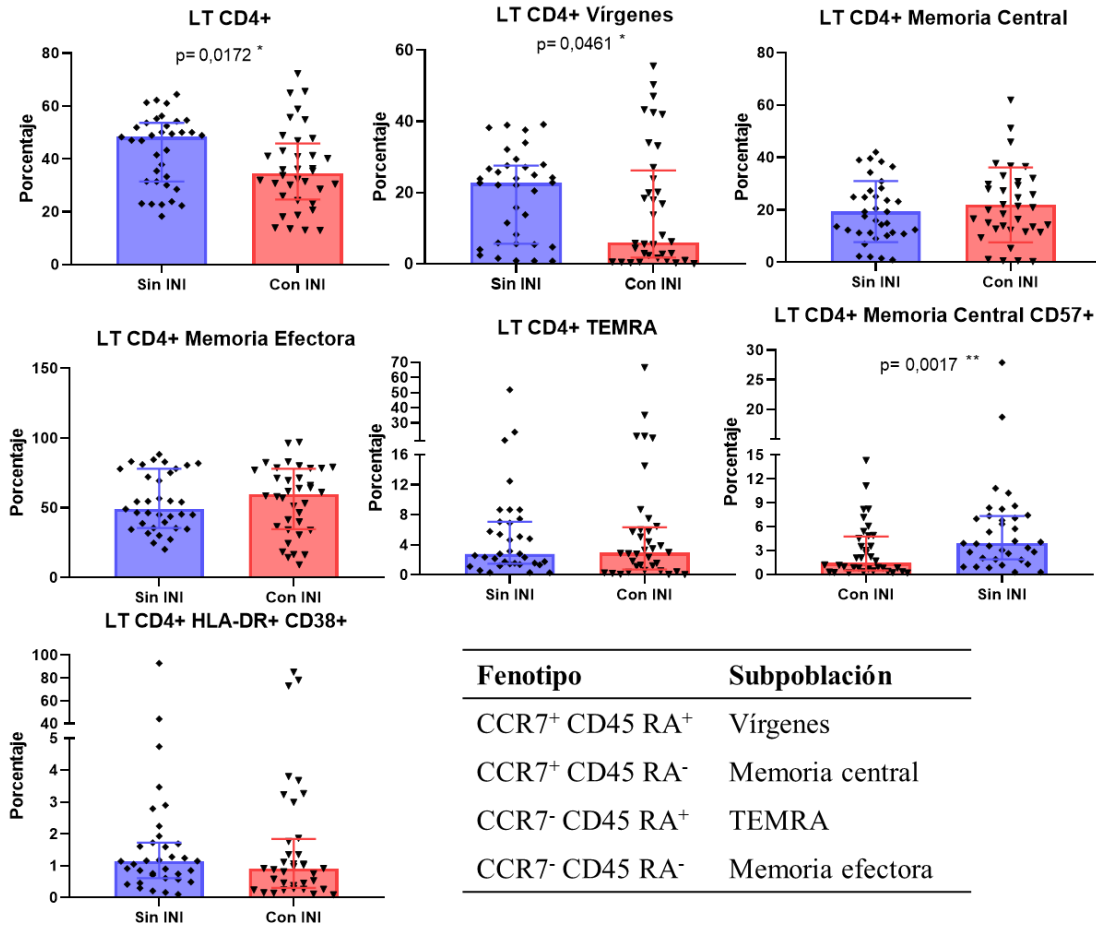


Figura 4. Efecto del uso de INI en el fenotipo de activación y diferenciación de LT CD4⁺ circulantes. Frecuencia de LT CD4⁺ totales, así como de las subpoblaciones de vírgenes, TEMRA, de memoria central, de memoria efectora, células de memoria central que expresan CD57 y activadas (HLA-DR⁺ CD38⁺). Se muestran la mediana y el rango intercuartil (IQR). Valor p de la prueba de Mann-Whitney.

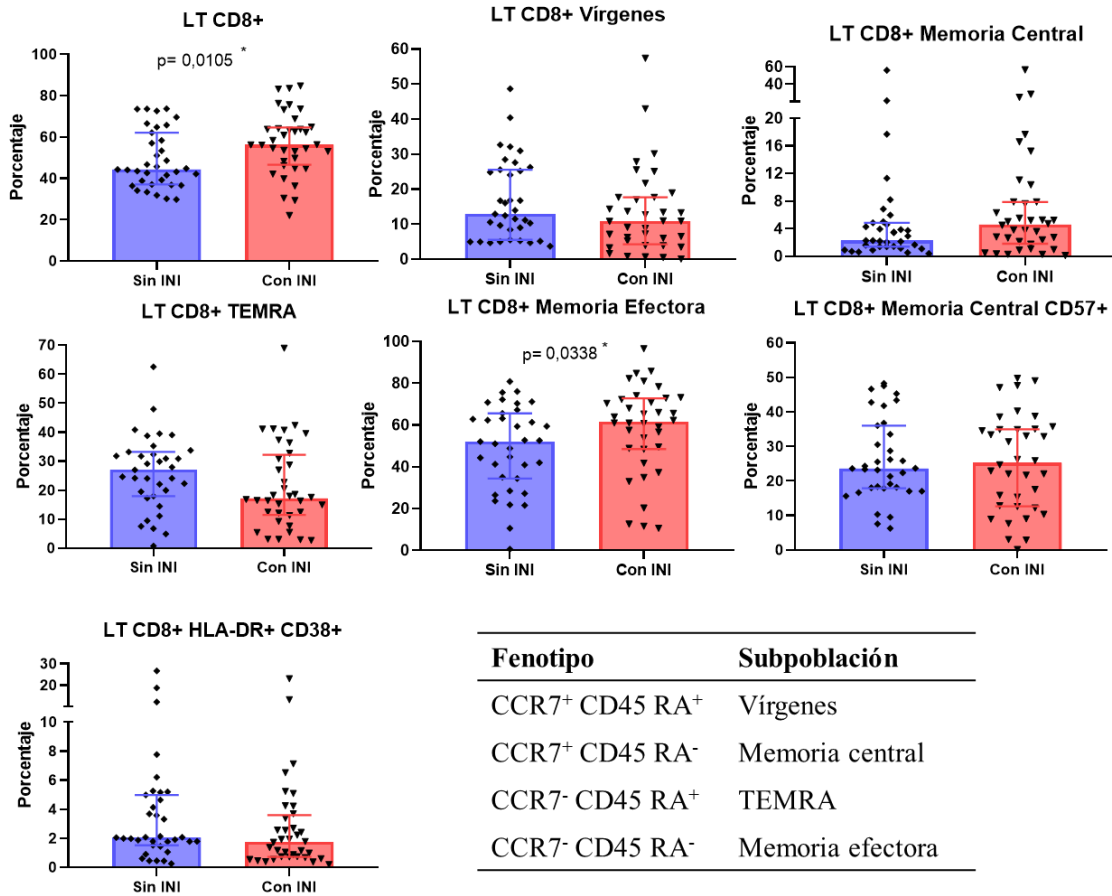


Figura 5. Efecto del uso de INI en el fenotipo de activación y diferenciación de LT CD8⁺ circulantes. Frecuencia de LT CD8⁺ totales, así como de las subpoblaciones de vírgenes, TEMRA, de memoria central, de memoria efectora, células de memoria central que expresan CD57 y activadas (HLA-DR⁺ CD38⁺). Se muestran la mediana y el rango intercuartil (IQR). Valor p de la prueba de Mann-Whitney.

Efecto del uso de INI en el nivel de replicación viral residual y la magnitud de reservorios virales circulantes

A través de PCR digital se evaluó la carga viral residual (carga viral menor a 40 copias/mL). Como se observa en la **Figura 6A**, en promedio el grupo control mostró un nivel de carga viral residual de 10,19 copias/mL, mientras que el grupo que recibía INI exhibió un nivel promedio de 15,28 copias/mL, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos. De notar, 6 individuos en el grupo que recibía INI y 4 del grupo control exhibieron una carga viral residual de 0 copias/mL.

Adicionalmente, se evaluó por PCR multiplex en tiempo real el nivel de los reservorios virales circulantes. Como se muestra en la **Figura 6B**, y en línea con los resultados de la carga viral residual (**Figura 6A**), no hubo diferencias significativas en el nivel de los reservorios virales circulantes entre individuos del grupo control versus aquellos que recibían INI ($67,73 \times 10^{-5}$ vs $95,96 \times 10^{-5}$, respectivamente).

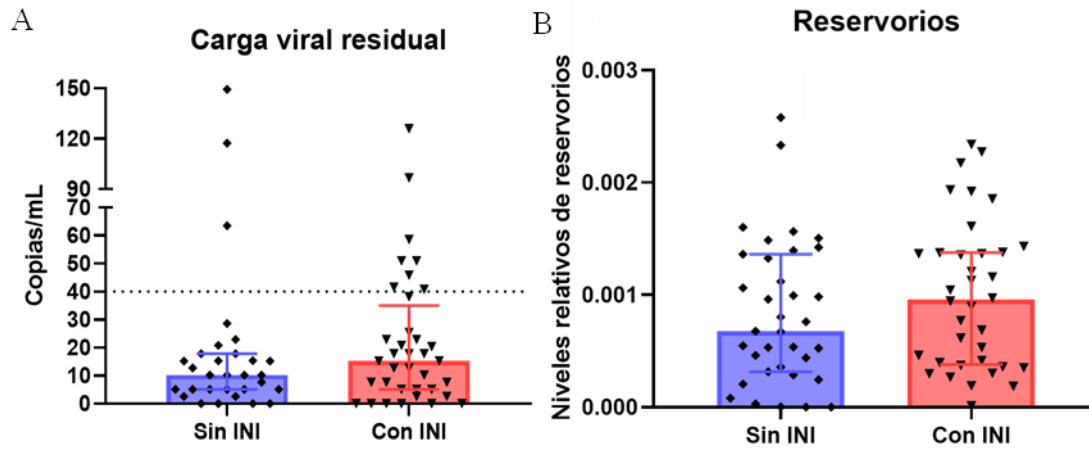


Figura 6. Efecto del uso de INI en la carga viral residual y en la magnitud de los reservorios virales circulantes. **A.** Se muestra la cantidad de copias de ARN de VIH/mL en plasma. La línea punteada indica el límite inferior de detección de las pruebas convencionales para determinar la carga viral de VIH (40 copias/mL). Los niveles por debajo de este valor se consideran como carga viral residual. **B.** La magnitud de los reservorios virales se determinó por medio de la técnica de PCR multiplex en tiempo real. El nivel relativo de reservorios virales se determinó con base en la fórmula de delta-Ct, teniendo como referente al gen CD4, el cual se usó como un gen constitutivo. Se muestran la mediana y el rango intercuartil (IQR).

Efecto del uso de INI sobre marcadores solubles de inflamación sistémica y de enfermedad cardiovascular

Posteriormente, se evaluaron los niveles de sCD14, PCR, dímero D, LDL, HDL, triglicéridos y colesterol total, como marcadores de inflamación sistémica y de enfermedad cardiovascular. Aunque no se observaron diferencias significativas en los niveles de sCD14, PCR, dímero D (**Figura 7A**), sí se observaron menores niveles de HDL en los individuos que recibían INI en comparación con los controles (**Figura 7B**). Finalmente, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al comparar los niveles de LDL, triglicéridos y colesterol total (**Figura 7B**).

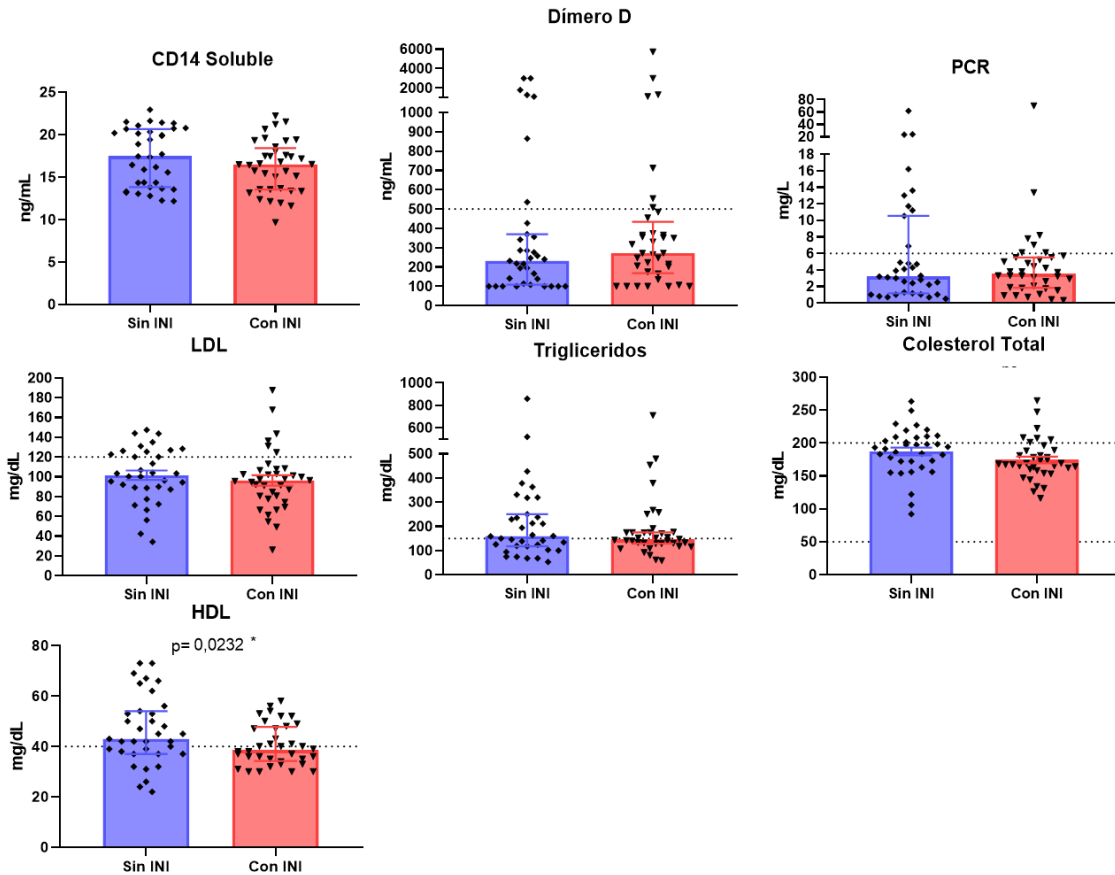


Figura 7. Efecto del uso de INI sobre marcadores solubles de inflamación sistémica crónica y de enfermedad cardiovascular. A. Niveles de sCD14, proteína C reactiva (PCR) y dímero D. Las líneas punteadas en la PCR y dímero D indican el nivel superior de los valores de referencia. **B.** Niveles de LDL, triglicéridos, colesterol total y HDL. Las líneas punteadas en colesterol total indican el rango normal de referencia. Se muestran la mediana y rango intercuartil (IQR). Valor p de la prueba de Mann-Whitney.

Con la finalidad de determinar si había una correlación lineal entre todos los parámetros analizados se procedió a realizar un análisis bivariado. En el grupo total de pacientes se encontró una correlación positiva moderada entre el recuento de LT CD4⁺ y el porcentaje de LT CD8⁺ TEMRA ($r=0,3237$) ($p=0,0055$). También se encontró una correlación negativa débil entre la carga viral residual y la relación CD4/CD8 ($r= -0,2426$) ($p= 0,0497$) y con el porcentaje de LT CD8⁺ de memoria central CD57⁺ ($r= -0,2654$) ($p= 0,0313$). Además, se encontró una correlación positiva moderada de la carga viral residual con el porcentaje de LT CD8⁺ HLA-DR⁺ CD38⁺ ($r=0,4665$) ($p= <0,0001$); esta última está dada por los pacientes del grupo control (Sin INI), en quienes se evidenció una correlación positiva fuerte entre ambos parámetros ($r= 0,7506$) ($p= <0,0001$).

Discusión:

La infección por el VIH continúa siendo un problema serio de salud pública. Aunque el TAR ha disminuido las muertes asociadas al SIDA, todavía los pacientes experimentan condiciones no definitorias de SIDA, que se han asociado a una reconstitución inmune incompleta, la cual se debe, entre otros factores, a la replicación viral persistente (conocida como replicación residual), la reactivación de reservorios virales, y las coinfecciones. Por lo tanto, un importante campo de investigación es la búsqueda de estrategias que limiten las causas de estos trastornos inmunológicos. En este sentido, el uso de INI dentro de esquemas de TAR ha evidenciado beneficios en comparación con esquemas que no los incluyen, como disminución de la replicación viral residual, disminución del reservorio viral circulante, y disminución de marcadores inflamatorios y de activación inmune. Sin embargo, no se tienen datos del efecto de estos medicamentos dentro de esquemas de TAR de primera línea en pacientes con infección por el VIH en Colombia, teniendo en cuenta que su uso no es extendido en nuestro país. Por lo tanto, en este trabajo evaluamos el efecto de los INI sobre el control virológico y la reconstitución inmunológica en pacientes con infección por el VIH bajo TAR. Encontramos que los pacientes con INI tenían mayor frecuencia de LT CD8⁺, menor porcentaje de LT CD4⁺ y menores niveles de HDL en comparación con el grupo control, sin evidenciar cambios significativos en la carga viral residual y la magnitud de los reservorios virales.

En cuanto al recuento de los LT CD4⁺ y LT CD8⁺, los pacientes que reciben tratamiento con INI tenían mayor cantidad de LT CD8⁺ y, por lo tanto, una relación CD4/CD8 menor en comparación con el grupo control. Estos hallazgos contrastan con otros estudios aleatorizados que han reportado una recuperación más rápida de los LT CD4⁺ en los pacientes que reciben INI en comparación con quienes inician con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la RT no nucleósido (86). Sin embargo, en nuestro estudio los resultados podrían estar influenciados por las diferencias clínicas que exhibían ambos grupos, ya que como se observa en la **Tabla 1 y figura 1**, el tiempo de tratamiento fue significativamente menor en el grupo que recibe INI comparado con el grupo control, sumado a que los pacientes del grupo INI iniciaron en un estadio clínico más avanzado de la enfermedad (estadio 3). Además, es importante considerar que la dinámica de la reconstitución inmune bajo TAR a largo plazo es variable, y los mecanismos involucrados aún no están completamente claros (135).

La duración del tratamiento antirretroviral y el estadio clínico (recuento de LT CD4⁺) al momento del inicio de la terapia, son factores que determinan la reconstitución inmunológica (136–139). A pesar de que los pacientes de nuestro estudio habían alcanzado la supresión virológica, las diferencias entre el grupo control y el grupo con INI respecto al tiempo de tratamiento y al porcentaje de pacientes en estadio 3, fueron estadísticamente significativas, siendo más corto el tiempo en tratamiento y mayor el porcentaje de pacientes en estadio 3 en el grupo con INI. En estudios

previos hemos reportado que los pacientes que han estado en tratamiento antirretroviral menos de 24 meses, a pesar tener cargas virales indetectables, aún presentan alteraciones cuantitativas y cualitativas de la respuesta inmune (140). Sin embargo, después de dos años en tratamiento, se evidencia mayor reconstitución en la frecuencia y la función de las células inmunológicas, particularmente de los LT CD4⁺ y CD8⁺. Estas observaciones sugieren que los pacientes colombianos con manejo clínico según las guías actuales del Ministerio de Salud (133), podrían tardar dos o más años en reconstituir, al menos parcialmente, los diferentes componentes de su sistema inmunológico (140,141).

Cabe resaltar que el grupo con INI tuvo un mayor porcentaje de recuperación del recuento de LT CD4⁺ (**Figura 2**) a pesar de que tuvieron menor tiempo en tratamiento y que en ambos grupos de estudio la relación CD4/CD8 fue mayor a 0,5, lo que previamente se ha asociado con el éxito de la terapia y el mejoramiento de los parámetros de reconstitución inmune (142,143). Al examinar las subpoblaciones de LT CD4⁺ (**Figura 4**), se encontraron porcentajes significativamente menores de LT CD4⁺ totales, vírgenes y de memoria central CD57⁺, en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con INI en comparación con el grupo control. Una vez más, estos hallazgos contrastan con estudios previos donde se muestra que los pacientes que cambiaron a un esquema basado en INI, específicamente Raltegravir tuvieron un aumento en el porcentaje de LT CD4⁺ de memoria central y vírgenes a expensas de la subpoblación de LT CD4⁺ de memoria efectora, en comparación con el grupo control (sin INI), lo cual se relaciona con el aumento del recuento de LT CD4⁺ y la restauración inmune (144,145). El bajo porcentaje de LT CD4⁺ de memoria central CD57⁺ obtenido en el grupo con INI podría indicar que hay menos células con un perfil de senescencia, producto tal vez de la mayor susceptibilidad a la apoptosis en el marco de un tratamiento eficaz (146,147).

En cuanto a los LT CD8⁺, encontramos porcentajes significativamente mayores de LT CD8⁺ totales y de memoria efectora en pacientes que recibieron INI (**Figura 5**). Algunos estudios han demostrado los LT CD8⁺ TEMRA se encuentran incrementados en pacientes en TAR con supresión virológica, pero no en los individuos controladores naturales de la infección por VIH, por lo que podría asociarse con las alteraciones que aún permanecen en los pacientes a pesar de la terapia antirretroviral (148). De hecho, en este estudio se observó una correlación positiva entre el recuento de LT CD4⁺ y la frecuencia de los LT CD8⁺ TEMRA. El tiempo más corto de tratamiento en el grupo con INI podría influir en la menor reconstitución observada de este parámetro, que adicionalmente se soporta con el hallazgo de un mayor recuento de LT CD8⁺ y una menor relación de LT CD4/CD8 en el grupo con INI (**Tabla 1**). En este sentido, dado que el grupo INI tenía un menor tiempo de tratamiento, se podría esperar que la población de LT CD8⁺ TEMRA sea mayor, y que potencialmente tengan una menor capacidad funcional. Sin embargo, aún se están estudiando los efectos que los INI pueden tener sobre la respuesta

inmune, ya que, a pesar de los beneficios clínicos que tienen estos fármacos, un estudio reciente mostró que células tratadas *in vitro* con dolutegravir o elvitegravir exhiben menor expresión de citoquinas, menor capacidad de proliferación y reducción en parámetros de movilidad celular de los LT CD8⁺, sin afectar su capacidad citotóxica (149). Las consecuencias clínicas de estos efectos se desconocen, por lo que son necesarios estudios adicionales que permitan dilucidar el impacto de los inhibidores de integrasa en los diferentes componentes del sistema inmune y la reconstitución inmunológica.

Al evaluar la influencia que tiene el uso de INI sobre la carga viral residual y los niveles de reservorios circulantes del VIH se encontró una carga viral residual de cero en 4 pacientes del grupo control y 6 pacientes del grupo de INI, sin observar diferencias significativas entre los pacientes con niveles detectables. Estos resultados sugieren que los distintos regímenes terapéuticos utilizados tuvieron un efecto similar sobre la replicación viral. En cuanto a los niveles de reservorios circulantes, tampoco hubo diferencias significativas entre el grupo control y el grupo con INI. Estos hallazgos sugieren que, al menos en el tiempo de seguimiento evaluado, el uso de INI parece no influir de manera directa en la persistencia del virus en el plasma y en los reservorios circulantes

Cabe anotar que la reconstitución inmune podría contribuir con la reducción de los reservorios virales, ya que observamos una correlación inversa entre la carga viral residual y la relación CD4/CD8. Adicionalmente, encontramos una correlación directa entre el nivel de carga viral residual y la frecuencia de LT CD8⁺ con fenotipo de activación, confirmando que la persistencia antigénica, a pesar del TAR, contribuye al fenómeno de activación inmune crónica característico de la infección por el VIH (150). En forma interesante, en el grupo control se encontró una correlación positiva fuerte entre la carga viral residual y la frecuencia de LT CD8⁺ con fenotipo de activación. Adicionalmente, la correlación negativa, a pesar de ser débil, entre la carga viral residual y el porcentaje de LT CD8⁺ de memoria central, podría sugerir que la actividad viral remanente afecta la reconstitución inmunológica, en términos del establecimiento de la memoria inmune (151).

Sin embargo, es importante considerar que los resultados se limitan a los parámetros evaluados en este estudio y que pueden existir otros tipos de reservorios (por ejemplo, en tejidos) que no se tuvieron en cuenta en esta investigación (152). Es necesario mencionar que estos resultados deben interpretarse con precaución, ya que la dinámica de los reservorios del VIH es un proceso complejo y multifactorial, por lo que otros aspectos, como la adherencia al tratamiento y la duración de este, podrían estar influenciando los resultados. En contraste con nuestros resultados, estudios previos han mostrado que los pacientes tratados con INI exhiben una supresión virológica más efectiva, junto con una notable reducción en la carga viral residual al cambiar a un régimen que incluya estos medicamentos. Además, es importante destacar que otros estudios han encontrado una asociación entre la relación CD4/CD8 y un rápido control virológico

(153–156). Es posible que con un tiempo mayor de seguimiento de esta cohorte se puedan empezar a observar las diferencias esperadas.

En cuanto a los marcadores de inflamación sistémica, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de sCD14, proteína C reactiva y dímero D entre los pacientes con INI y el grupo control (**Figura 7A**). Sin embargo, al analizar los marcadores de riesgo cardiovascular, los pacientes del grupo con INI mostraron niveles menores de HDL comparado con los pacientes del grupo control, lo que podría tener un impacto desfavorable en el riesgo cardiovascular (157). Estos hallazgos son importantes si se tiene en cuenta que las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales comorbilidades de los pacientes con VIH en terapia antirretroviral. De hecho, en estudios previos se ha observado que los pacientes que inician el TAR con un esquema de tratamiento que incluye un INI como el raltegravir, presentan menores niveles de colesterol total, HDL y LDL, al compararse con pacientes que no lo incluyen (158,159). Sin embargo, es importante destacar que este estudio solo evaluó un conjunto limitado de marcadores y que otros factores relacionados con la enfermedad cardiovascular, como la presión arterial y la presencia de placas de ateroma, no fueron considerados.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se incluyen diferencias en el tiempo de tratamiento y en las características basales entre el grupo control y el grupo con INI; esta diferencia fue imposible de subsanar durante el reclutamiento debido a que el uso de estos medicamentos en Colombia es relativamente reciente y muy pocos pacientes los incluyen dentro de su TAR. Asimismo, tuvimos limitaciones en la información consignada en las historias clínicas de los pacientes; no se consideraron otros tipos de reservorios virales como los que están presentes en tejido; y se evaluó un conjunto muy limitado de marcadores relacionados con la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, este estudio es relevante dado que es pionero en nuestro país en la evaluación de diferentes componentes inmunológicos, virológicos y clínicos que pueden estar influenciados por los inhibidores de integrasa y que servirá como base en futuras investigaciones que busquen evaluar estos y otros medicamentos que podrían aportar evidencias para el manejo de pacientes con VIH, favoreciendo los desenlaces clínicos.

Perspectivas:

Como perspectiva sería interesante mantener esta cohorte de pacientes por un periodo largo de tiempo con la finalidad de hacer un seguimiento inmunológico y a la evolución de los reservorios y su carga viral residual; adicionalmente, sería interesante incluir otros marcadores de riesgo cardiovascular como la presión arterial, el índice de masa corporal, LDL oxidado y la producción de IL-6 ya sea en plasma o suero, ya que hay una evidencia creciente de su efecto nocivo en la salud cardiovascular.

Adicionalmente se ha planteado evaluar la respuesta celular específica frente al VIH, por medio de la estimulación *in vitro* con péptidos consenso de la proteína gag, y finalmente, realizar un análisis multivariado para eliminar las posibles variables de confusión.

Conclusiones:

Este estudio evaluó el posible efecto de los INI sobre el control viral y la reconstitución inmunológica en pacientes con infección por el VIH bajo TAR. Se encontró que los pacientes que recibieron INI tenían una mayor frecuencia de LT CD8⁺ y un menor porcentaje de LT CD4⁺ en comparación con el grupo control. Además, se observaron niveles más bajos de colesterol total en el grupo con INI, lo que sugiere un impacto potencialmente positivo en la reducción del riesgo cardiovascular. Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio contrastan con algunos estudios anteriores que han mostrado una recuperación más rápida de los LT CD4⁺ en pacientes que reciben INI. Esto podría deberse al tiempo de tratamiento más corto y al estadio más avanzado en el grupo con INI en este estudio, ya que se ha observado que la duración del tratamiento antirretroviral y estadio clínico influyen en la reconstitución inmunológica.

En cuanto a la carga viral residual y los niveles de reservorios virales, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo con INI y el grupo control. Sin embargo, es importante tener en cuenta que este estudio se limitó a evaluar los reservorios circulantes del virus y que pueden existir otros tipos de reservorios en tejidos que no se tuvieron en cuenta.

A pesar de que los pacientes con INI tenían un tiempo en tratamiento significativamente menor y estaban en un estadio clínico más avanzado que los del grupo control, la reconstitución inmunológica fue similar, e incluso el porcentaje de recuperación de LT CD4⁺ fue mayor.

Por lo anterior, nuestros resultados proporcionan información relevante sobre los efectos de los INI en pacientes con infección por el VIH bajo TAR, pero se deben considerar las limitaciones mencionadas. Por esta razón, se necesitan más investigaciones para comprender completamente los efectos de los INI y su papel en el manejo de pacientes con VIH, en particular en Colombia.

Referencias:

1. UNAIDS. ONUSIDA. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida. Disponible en: <https://www.unaids.org/es>
2. Schinazi RF, Patel D, Ehteshami M. The best backbone for HIV prevention, treatment, and elimination: Emtricitabine+tenofovir. *Antivir Ther.* el 1 de abril de 2022;27(2):13596535211067599.
3. 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. *N Engl J Med.* el 10 de octubre de 1996;335(15):1081–90.
4. Brizzi M, Pérez SE, Michienzi SM, Badowski ME. Long-acting injectable antiretroviral therapy: will it change the future of HIV treatment? *Ther Adv Infect Dis.* enero de 2023;10:204993612211497.
5. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* el 27 de agosto de 2015;373(9):795–807.
6. Severe P, Jean Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus Standard Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Adults in Haiti. *N Engl J Med.* el 15 de julio de 2010;363(3):257–65.
7. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* el 27 de agosto de 2015;373(9):808–22.
8. 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. *N Engl J Med.* el 30 de abril de 2009;360(18):1815–26.
9. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, Bethel J, Meyer WA, Whitehouse J, et al. Risk Factors for Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Women Treated with Zidovudine. *N Engl J Med.* el 5 de agosto de 1999;341(6):385–93.
10. Reynolds SJ, Makumbi F, Nakigozi G, Kagaayi J, Gray RH, Wawer M, et al. HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy. *AIDS.* el 20 de febrero de 2011;25(4):473–7.
11. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in Plasma HIV-1 RNA and CD4+ Lymphocyte Counts and the Risk of Progression to AIDS. *N Engl J Med.* el 15 de febrero de 1996;334(7):426–31.
12. García 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: JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. junio de 2004;36(2):702–13.

13. Deeks SG, Kitchen CMR, Liu L, Guo H, Gascon R, Narváez AB, et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood*. el 15 de agosto de 2004;104(4):942–7.
14. Nordell AD, McKenna M, Borges ÁH, Duprez D, Neuhaus J, Neaton JD, et al. Severity of Cardiovascular Disease Outcomes Among Patients With HIV Is Related to Markers of Inflammation and Coagulation. *J Am Heart Assoc*. el 22 de mayo de 2014;3(3):e000844.
15. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med*. el 30 de noviembre de 2006;355(22):2283–96.
16. Corbeau P, Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. *Blood*. el 26 de mayo de 2011;117(21):5582–90.
17. Cheung R, Ravyn V, Wang L, Ptasznik A, Collman RG. Signaling Mechanism of HIV-1 gp120 and Virion-Induced IL-1 β Release in Primary Human Macrophages. *J Immunol*. el 15 de mayo de 2008;180(10):6675–84.
18. Henrick BM, Yao XD, Rosenthal KL, the INFANT study team. HIV-1 Structural Proteins Serve as PAMPs for TLR2 Heterodimers Significantly Increasing Infection and Innate Immune Activation. *Front Immunol*. el 19 de agosto de 2015;6:426.
19. Younas M, Psomas C, Reynes J, Corbeau P. Immune activation in the course of HIV-1 infection: Causes, phenotypes and persistence under therapy. *HIV Med*. febrero de 2016;17(2):89–105.
20. Katusiime MG, Van Zyl GU, Cotton MF, Kearney MF. HIV-1 Persistence in Children during Suppressive ART. *Viruses*. el 12 de junio de 2021;13(6):1134.
21. Lyu T, Yue Y, Hsieh E, Han Y, Zhu T, Song X, et al. HIV-1 CRF01_AE subtype and HIV-1 DNA level among patients with chronic HIV-1 infection: a correlation study. *BMC Infect Dis*. diciembre de 2020;20(1):66.
22. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. septiembre de 2012;13(8):453–68.
23. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. el 11 de septiembre de 2018;138(11):1100–12.

24. Neuhaus J, Jacobs DR, 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. *J Infect Dis.* el 15 de junio de 2010;201(12):1788–95.
25. Abelman RA, Mugo BM, Zanni MV. Conceptualizing the Risks of Coronary Heart Disease and Heart Failure Among People Aging with HIV: Sex-Specific Considerations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* el 15 de julio de 2019;21(8):41.
26. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS Investigators. *AIDS Res Hum Retroviruses.* el 10 de agosto de 1998;14(12):1071–7.
27. Grody WW, Cheng L, Lewis W. Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol.* el 15 de julio de 1990;66(2):203–6.
28. Wainberg MA, Zaharatos GJ, Brenner BG. Development of Antiretroviral Drug Resistance. *N Engl J Med.* el 18 de agosto de 2011;365(7):637–46.
29. Hamers RL, Rinke de Wit TF, Holmes CB. HIV drug resistance in low-income and middle-income countries. *Lancet HIV.* el 1 de octubre de 2018;5(10):e588–96.
30. Iyidogan P, Anderson K. Current Perspectives on HIV-1 Antiretroviral Drug Resistance. *Viruses.* el 24 de octubre de 2014;6(10):4095–139.
31. DiazGranados CA, Mantilla M, Lenis W. Antiretroviral drug resistance in HIV-infected patients in Colombia. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* abril de 2010;14(4):e298-303.
32. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemotherapy.* 2016;43(3):203–22.
33. Brooks KM, Sherman EM, Egelund EF, Brotherton A, Durham S, Badowski ME, et al. Integrase Inhibitors: After 10 Years of Experience, Is the Best Yet to Come? *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* mayo de 2019;39(5):576–98.
34. Pomerantz RJ, Horn DL. Twenty years of therapy for HIV-1 infection. *Nat Med.* el 1 de julio de 2003;9(7):867–73.
35. Ting-Ren Lu DY. Challenges for HIV/AIDS Therapy. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet].* 2013 [citado el 10 de marzo de 2023];02(04). Disponible en: <http://www.omicsgroup.org/journals/challenges-for-hiv-aids-therapy-2167-1052.1000e120.php?aid=15283>
36. Lu DY. High Active Anti-retroviral Therapy for HIV/AIDS, Progresses and Drawback. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet].* 2012 [citado el 10 de

marzo de 2023];01(06). Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/high-active-anti-retroviral-therapy-for-hiv-aids-progresses-and-drawback-2167-1052.1000e115.php?aid=8971>

37. Fernando Bernal QF. FARMACOLOGÍA DE LOS ANTIRRETROVIRALES. Rev Médica Clínica Las Condes. septiembre de 2016;27(5):682–97.

38. Tuan J, Ogbuagu O. Lenacapavir: a twice-yearly treatment for adults with multidrug-resistant HIV infection and limited treatment options. Expert Rev Anti Infect Ther. junio de 2023;21(6):565–70.

39. National Institutes of Health (NIH). Clinicalinfo.HIV.gov. 2023 [citado el 21 de agosto de 2023]. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>

40. Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. AIDS. el 19 de junio de 2012;26(10):1231–41.

41. Adler M. 25 years of AIDS. AIDS. el 19 de junio de 2012;26(10):1191.

42. Anstett K, Brenner B, Mesplede T, Wainberg MA. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. Retrovirology. diciembre de 2017;14(1):36.

43. Semengue ENJ, Santoro MM, Ndze VN, Dambaya B, Takou D, Teto G, et al. HIV-1 integrase resistance associated mutations and the use of dolutegravir in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis protocol. Syst Rev. diciembre de 2020;9(1):93.

44. Wu K, Zhang S, Zhang X, Li X, Hong Z, Yu F, et al. IL-21 Expands HIV-1-Specific CD8+ T Memory Stem Cells to Suppress HIV-1 Replication In Vitro. J Immunol Res. 2019;2019:1801560.

45. Vallejo A, Gutierrez C, Hernandez-Novoa B, Diaz L, Madrid N, Abad-Fernandez M, et al. The effect of intensification with raltegravir on the HIV-1 reservoir of latently infected memory CD4 T cells in suppressed patients. AIDS. el 24 de septiembre de 2012;26(15):1885–94.

46. Llibre JM, Buzón MJ, Massanella M, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, et al. Treatment intensification with raltegravir in subjects with sustained HIV-1 viraemia suppression: a randomized 48-week study. Antivir Ther. 2012;17(2):355–64.

47. Martínez E, D'Albuquerque PM, Llibre JM, Gutierrez F, Podzamczer D, Antela A, et al. Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. AIDS. el 28 de noviembre de 2012;26(18):2315–26.

48. McCausland MR, Juchnowski SM, Zidar DA, Kuritzkes DR, Andrade A, Sieg SF, et al. Altered Monocyte Phenotype in HIV-1 Infection Tends to Normalize with Integrase-Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. Boissonnas A, editor. PLOS ONE. el 2 de octubre de 2015;10(10):e0139474.
49. Asundi A, Robles Y, Starr T, Landay A, Kinslow J, Ladner J, et al. Immunological and Neurometabolite Changes Associated With Switch From Efavirenz to an Integrase Inhibitor. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. el 15 de agosto de 2019;81(5):585–93.
50. Doitsh G, Galloway NLK, Geng X, Yang Z, Monroe KM, Zepeda O, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. Nature. el 23 de enero de 2014;505(7484):509–14.
51. Clayton KL, Collins DR, Lengieza J, Ghebremichael M, Dotiwala F, Lieberman J, et al. Resistance of HIV-infected macrophages to CD8+ T lymphocyte-mediated killing drives activation of the immune system. Nat Immunol. mayo de 2018;19(5):475–86.
52. Cunningham AL, Donaghy H, Harman AN, Kim M, Turville SG. Manipulation of dendritic cell function by viruses. Curr Opin Microbiol. agosto de 2010;13(4):524–9.
53. Baribaud F, Pöhlmann S, Doms RW. The Role of DC-SIGN and DC-SIGNR in HIV and SIV Attachment, Infection, and Transmission. Virology. julio de 2001;286(1):1–6.
54. Geijtenbeek TBH, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GCF, Middel J, et al. DC-SIGN, a Dendritic Cell-Specific HIV-1-Binding Protein that Enhances trans-Infection of T Cells. Cell. marzo de 2000;100(5):587–97.
55. Mondor I, Ugolini S, Sattentau QJ. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Attachment to HeLa CD4 Cells Is CD4 Independent and gp120 Dependent and Requires Cell Surface Heparans. J Virol. mayo de 1998;72(5):3623–34.
56. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, et al. CC CKR5: A RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β Receptor as a Fusion Cofactor for Macrophage-Tropic HIV-1. Science. el 28 de junio de 1996;272(5270):1955–8.
57. Bukrinsky MI, Haggerty S, Dempsey MP, Sharova N, Adzhubei A, Spitz L, et al. A nuclear localization signal within HIV-1 matrix protein that governs infection of non-dividing cells. Nature. el 14 de octubre de 1993;365(6447):666–9.
58. Jonckheere H, Anné J, De Clercq E. The HIV-1 Reverse Transcription (RT) Process as Target for RT Inhibitors. Med Res Rev. marzo de 2000;20(2):129–54.
59. Heinzinger NK, Bukinsky MI, Haggerty SA, Ragland AM, Kewalramani V, Lee MA, et al. The Vpr protein of human immunodeficiency virus type 1 influences

nuclear localization of viral nucleic acids in nondividing host cells. *Proc Natl Acad Sci.* el 19 de julio de 1994;91(15):7311–5.

60. Bushman FD, Miller MD. Tethering human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes to target DNA promotes integration at nearby sites. *J Virol.* enero de 1997;71(1):458–64.

61. Chun TW, Carruth L, Finzi D, Shen X, DiGiuseppe JA, Taylor H, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature.* mayo de 1997;387(6629):183–8.

62. Masuda T, Planelles V, Krogstad P, Chen IS. Genetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 integrase and the U3 att site: unusual phenotype of mutants in the zinc finger-like domain. *J Virol.* noviembre de 1995;69(11):6687–96.

63. Shin CG, Taddeo B, Haseltine WA, Farnet CM. Genetic analysis of the human immunodeficiency virus type 1 integrase protein. *J Virol.* marzo de 1994;68(3):1633–42.

64. Freed EO. HIV-1 replication. *Somat Cell Mol Genet.* 2001;26(1/6):13–33.

65. Vogt VM. Ubiquitin in retrovirus assembly: Actor or bystander? *Proc Natl Acad Sci.* el 21 de noviembre de 2000;97(24):12945–7.

66. Zhou W, Resh MD. Differential membrane binding of the human immunodeficiency virus type 1 matrix protein. *J Virol.* diciembre de 1996;70(12):8540–8.

67. Yeager M, Wilson-Kubalek EM, Weiner SG, Brown PO, Rein A. Supramolecular organization of immature and mature murine leukemia virus revealed by electron cryo-microscopy: Implications for retroviral assembly mechanisms. *Proc Natl Acad Sci.* el 23 de junio de 1998;95(13):7299–304.

68. Khaitan A, Unutmaz D. Revisiting Immune Exhaustion During HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* marzo de 2011;8(1):4–11.

69. Paiardini M, Müller-Trutwin M. HIV-associated chronic immune activation. *Immunol Rev.* julio de 2013;254(1):78–101.

70. Spudich SS. Immune activation in the central nervous system throughout the course of HIV infection: *Curr Opin HIV AIDS.* marzo de 2016;11(2):226–33.

71. Douek DC. Immune activation, HIV persistence, and the cure. *Top Antivir Med.* 2013;21(4):128–32.

72. 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. *Nat Med.* diciembre de 2006;12(12):1365–71.

73. Fletcher CV, Staskus K, Wietgreffe SW, Rothenberger M, Reilly C, Chipman JG, et al. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. *Proc Natl Acad Sci.* el 11 de febrero de 2014;111(6):2307–12.
74. Hazenberg MD, Stuart JW, Otto SA, Borleffs JC, Boucher CA, de Boer RJ, et al. T-cell division in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection is mainly due to immune activation: a longitudinal analysis in patients before and during highly active antiretroviral therapy (HAART). *Blood.* el 1 de enero de 2000;95(1):249–55.
75. Valdez H, Lederman MM. Cytokines and cytokine therapies in HIV infection. *AIDS Clin Rev.* 1998 de 1997;187–228.
76. Grossman Z, Feinberg MB, Paul WE. Multiple modes of cellular activation and virus transmission in HIV infection: A role for chronically and latently infected cells in sustaining viral replication. *Proc Natl Acad Sci.* el 26 de mayo de 1998;95(11):6314–9.
77. Kovacs JA, Lempicki RA, Sidorov IA, Adelsberger JW, Herpin B, Metcalf JA, et al. Identification of dynamically distinct subpopulations of T lymphocytes that are differentially affected by HIV. *J Exp Med.* el 17 de diciembre de 2001;194(12):1731–41.
78. Bosamiya S. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):476.
79. Sharma S, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res.* 2011;134(6):866.
80. Barber DL, Andrade BB, Sereti I, Sher A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol.* febrero de 2012;10(2):150–6.
81. French MA. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Reappraisal. *Clin Infect Dis.* enero de 2009;48(1):101–7.
82. Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Risk Factors and Treatment Implications. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* el 1 de diciembre de 2007;46(4):456–62.
83. Lawn SD, Meintjes G. Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* abril de 2011;9(4):415–30.
84. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther.* 2007;4(1):9.

85. French MAH, Mallal SA, Dawkins RL. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients: AIDS. noviembre de 1992;6(11):1293–8.
86. Wijting IEA, Wit FWNM, Rokx C, Leyten EMS, Lowe SH, Brinkman K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected late presenters starting integrase inhibitor containing antiretroviral therapy. *EClinicalMedicine*. diciembre de 2019;17:100210.
87. Psychogiou M, Basoulis D, Tsikala-Vafea M, Vlachos S, Kapelios CJ, Daikos GL. Integrase Strand Transfer Inhibitors and the Emergence of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). *Curr HIV Res [Internet]*. el 17 de enero de 2018 [citado el 10 de abril de 2023];15(6). Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/157663/article>
88. Lederman MM, Funderburg NT, Sekaly RP, Klatt NR, Hunt PW. Residual Immune Dysregulation Syndrome in Treated HIV infection. En: *Advances in Immunology [Internet]*. Elsevier; 2013 [citado el 10 de abril de 2023]. p. 51–83. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124077072000023>
89. Crowell TA, Fletcher JL, Sereti I, Pinyakorn S, Dewar R, Krebs SJ, et al. Initiation of antiretroviral therapy before detection of colonic infiltration by HIV reduces viral reservoirs, inflammation and immune activation. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):21163.
90. Masson JJR, Murphy AJ, Lee MKS, Ostrowski M, Crowe SM, Palmer CS. Assessment of metabolic and mitochondrial dynamics in CD4+ and CD8+ T cells in virologically suppressed HIV-positive individuals on combination antiretroviral therapy. Ndhlovu LC, editor. *PLOS ONE*. el 30 de agosto de 2017;12(8):e0183931.
91. Emadi A, Ross AE, Cowan KM, Fortenberry YM, Vuica-Ross M. A Chemical Genetic Screen for Modulators of Asymmetrical 2,2'-Dimeric Naphthoquinones Cytotoxicity in Yeast. Pan X, editor. *PLoS ONE*. el 26 de mayo de 2010;5(5):e10846.
92. Sato M, Motomura T, Aramaki H, Matsuda T, Yamashita M, Ito Y, et al. Novel HIV-1 Integrase Inhibitors Derived from Quinolone Antibiotics. *J Med Chem*. el 1 de marzo de 2006;49(5):1506–8.
93. Suto MJ, Domagala JM, Roland GE, Mailloux GB, Cohen MA. Fluoroquinolones: relationships between structural variations, mammalian cell cytotoxicity and antimicrobial activity. *J Med Chem*. diciembre de 1992;35(25):4745–50.
94. Silva EF, Charreau I, Gourmel B, Mourah S, Kalidi I, Guillon B, et al. Decreases in Inflammatory and Coagulation Biomarkers Levels in HIV-Infected

Patients Switching from Enfuvirtide to Raltegravir: ANRS 138 Substudy. *J Infect Dis.* el 15 de septiembre de 2013;208(6):892–7.

95. Hileman CO, Kinley B, Scharen-Guivel V, Melbourne K, Szwarcberg J, Robinson J, et al. Differential Reduction in Monocyte Activation and Vascular Inflammation With Integrase Inhibitor-Based Initial Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis.* el 1 de agosto de 2015;212(3):345–54.
96. Han YS, Mesplède T, Wainberg MA. Differences among HIV-1 subtypes in drug resistance against integrase inhibitors. *Infect Genet Evol.* el 1 de diciembre de 2016;46:286–91.
97. Hare S, Vos AM, Clayton RF, Thuring JW, Cummings MD, Cherepanov P. Molecular mechanisms of retroviral integrase inhibition and the evolution of viral resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* el 16 de noviembre de 2010;107(46):20057–62.
98. Van Wesenbeeck L, Rondelez E, Feyaerts M, Verheyen A, Van der Borght K, Smits V, et al. Cross-resistance profile determination of two second-generation HIV-1 integrase inhibitors using a panel of recombinant viruses derived from raltegravir-treated clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* enero de 2011;55(1):321–5.
99. Abram ME, Hluhanich RM, Goodman DD, Andreatta KN, Margot NA, Ye L, et al. Impact of primary elvitegravir resistance-associated mutations in HIV-1 integrase on drug susceptibility and viral replication fitness. *Antimicrob Agents Chemother.* junio de 2013;57(6):2654–63.
100. Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, Mulato A, Hansen D, Kan E, et al. Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrob Agents Chemother.* diciembre de 2016;60(12):7086–97.
101. Dehority W, Abadi J, Wiznia A, Viani RM. Use of Integrase Inhibitors in HIV-Infected Children and Adolescents. *Drugs.* septiembre de 2015;75(13):1483–97.
102. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del VIH en Colombia 2022 [Internet]. 2022a ed. Bogotá D.C., Colombia; 2023. 138 p. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/wp-content/uploads/2023/05/LIBRO_VIH_2022.pdf
103. Wilson EMP, Sereti I. Immune restoration after antiretroviral therapy: the pitfalls of hasty or incomplete repairs. *Immunol Rev.* julio de 2013;254(1):343–54.
104. Bigna JJR, Plottel CS, Koulla-Shiro S. Challenges in initiating antiretroviral therapy for all HIV-infected people regardless of CD4 cell count. *Infect Dis Poverty.* diciembre de 2016;5(1):85, s40249-016-0179–9.

105. Tang MW, Shafer RW. HIV-1 Antiretroviral Resistance: Scientific Principles and Clinical Applications. *Drugs*. junio de 2012;72(9):e1–25.
106. What's New in the Guidelines | NIH [Internet]. 2023 [citado el 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>
107. Aldous JL, Haubrich RH. Defining treatment failure in resource-rich settings: *Curr Opin HIV AIDS*. noviembre de 2009;4(6):459–66.
108. Dornadula G. Residual HIV-1 RNA in Blood Plasma of Patients Taking Suppressive Highly Active Antiretroviral Therapy. *JAMA*. el 3 de noviembre de 1999;282(17):1627.
109. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*. enero de 2017;2(1):e35–46.
110. Causes of Death in HIV-1–Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996–2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. *Clin Infect Dis*. el 15 de mayo de 2010;50(10):1387–96.
111. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 [citado el 10 de abril de 2023]. 429 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>
112. World Health Organization. Patient monitoring guidelines for HIV care and antiretroviral therapy (ART) [Internet]. World Health Organization; 2006 [citado el 10 de abril de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43382>
113. Wada NI, Jacobson LP, Margolick JB, Breen EC, Macatangay B, Penugonda S, et al. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. *AIDS*. el 20 de febrero de 2015;29(4):463–71.
114. French MA, King MS, Tschampa JM, da Silva BA, Landay AL. Serum Immune Activation Markers Are Persistently Increased in Patients with HIV Infection after 6 Years of Antiretroviral Therapy despite Suppression of Viral Replication and Reconstitution of CD4⁺ T Cells. *J Infect Dis*. el 15 de octubre de 2009;200(8):1212–5.
115. Dutertre CA, Amraoui S, DeRosa A, Jourdain JP, Vimeux L, Goguet M, et al. Pivotal role of M-DC8⁺ monocytes from viremic HIV-infected patients in TNF α overproduction in response to microbial products. *Blood*. el 13 de septiembre de 2012;120(11):2259–68.

116. Thieblemont N, Weiss L, Sadeghi HM, Estcourt C, Haeffner-Cavaillon N. CD14^{low}CD16^{high}: A cytokine-producing monocyte subset which expands during human immunodeficiency virus infection. *Eur J Immunol.* diciembre de 1995;25(12):3418–24.
117. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, Nguyen A, Mach F, Burger F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS.* el 15 de mayo de 2009;23(8):929–39.
118. Kestens L, Vanham G, Gigase P, Young G, Hannel I, Vanlangendonck F, et al. Expression of activation antigens, HLA-DR and CD38, on CD8 lymphocytes during HIV-1 infection: *AIDS.* agosto de 1992;6(8):793–8.
119. Boasso A, Shearer GM, Chougnet C. Immune dysregulation in human immunodeficiency virus infection: know it, fix it, prevent it? *J Intern Med.* enero de 2009;265(1):78–96.
120. Biancotto A, Iglehart SJ, Vanpouille C, Condack CE, Lisco A, Ruecker E, et al. HIV-1–induced activation of CD4⁺ T cells creates new targets for HIV-1 infection in human lymphoid tissue ex vivo. *Blood.* el 15 de enero de 2008;111(2):699–704.
121. Moroni M, Antinori S. HIV and direct damage of organs: disease spectrum before and during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Lond Engl.* abril de 2003;17 Suppl 1:S51-64.
122. J Buzón M, 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. *Nat Med.* abril de 2010;16(4):460–5.
123. Messiaen P, Wensing AMJ, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Menéndez-Arias L, editor. *PLoS ONE.* el 9 de enero de 2013;8(1):e52562.
124. Nicastri E, Tommasi C, Abbate I, Bonora S, Tempestilli M, Bellagamba R, et al. Effect of Raltegravir on the Total and Unintegrated Proviral HIV Dna during Raltegravir-Based Haart. *Antivir Ther.* agosto de 2011;16(6):797–803.
125. Hatano H, Strain MC, Scherzer R, Bacchetti P, Wentworth D, Hoh R, et al. Increase in 2–Long Terminal Repeat Circles and Decrease in D-dimer After Raltegravir Intensification in Patients With Treated HIV Infection: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Infect Dis.* el 1 de noviembre de 2013;208(9):1436–42.
126. Guevara F, Blanco F, Arredondo M. Inhibidores de la integrasa y raltegravir en el manejo de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana en la era de la resistencia a múltiples medicamentos. *Infectio.* junio de 2010;14:132–42.

127. Levi J, Raymond A, Pozniak A, Vernazza P, Kohler P, Hill A. Can the UNAIDS 90-90-90 target be achieved? A systematic analysis of national HIV treatment cascades. *BMJ Glob Health*. septiembre de 2016;1(2):e000010.
128. Han WM, Avihingsanon A, Rajasuriar R, Tanuma J, Mundhe S, Lee MP, et al. CD4/CD8 Ratio Recovery Among People Living With HIV Starting With First-Line Integrase Strand Transfer Inhibitors: A Prospective Regional Cohort Analysis. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. el 1 de febrero de 2023;92(2):180–8.
129. Merlini E, Cazzaniga FA, Casabianca A, Orlandi C, Magnani M, Ancona G, et al. Reduction of Immune Activation and Partial Recovery of Staphylococcal Enterotoxin B-Induced Cytokine Production After Switching to an Integrase Strand Transfer Inhibitor-Containing Regimen: Results from an Observational Cohort Study. *Clin Drug Investig*. diciembre de 2019;39(12):1239–49.
130. Serrano-Villar S, Pérez-Elías MJ, Dronda F, Casado JL, Moreno A, Royuela A, et al. Increased Risk of Serious Non-AIDS-Related Events in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy Associated with a Low CD4/CD8 Ratio. DeRiemer K, editor. *PLoS ONE*. el 30 de enero de 2014;9(1):e85798.
131. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. Silvestri G, editor. *PLoS Pathog*. el 15 de mayo de 2014;10(5):e1004078.
132. Makedonas G, Betts MR. Living in a house of cards: re-evaluating CD8+ T-cell immune correlates against HIV: Functional correlates of HIV immunity. *Immunol Rev*. enero de 2011;239(1):109–24.
133. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH / SIDA en niñas , niños y adolescentes. 2021;865.
134. Cohen, Jacob. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* [Internet]. Second Edition. United States of America: Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 437 p. Disponible en: <https://www.utstat.toronto.edu/~brunner/oldclass/378f16/readings/CohenPower.pdf>
135. Li CX, Li YY, He LP, Kou J, Bai JS, Liu J, et al. The predictive role of CD4+ cell count and CD4/CD8 ratio in immune reconstitution outcome among HIV/AIDS patients receiving antiretroviral therapy: an eight-year observation in China. *BMC Immunol*. diciembre de 2019;20(1):31.
136. Rajasuriar R, Gouillou M, Spelman T, Read T, Hoy J, Law M, et al. Clinical Predictors of Immune Reconstitution following Combination Antiretroviral Therapy

in Patients from the Australian HIV Observational Database. Chêne G, editor. PLoS ONE. el 2 de junio de 2011;6(6):e20713.

137. Mocroft A, Phillips A, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *The Lancet*. agosto de 2007;370(9585):407–13.

138. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, Van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC, et al. CD4 Cell Counts of 800 Cells/mm³ or Greater After 7 Years of Highly Active Antiretroviral Therapy Are Feasible in Most Patients Starting With 350 Cells/mm³ or Greater. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. el 1 de junio de 2007;45(2):183–92.

139. Pantazis N, Papastamopoulos V, Papanizos V, Metallidis S, Adamis G, Antoniadou A, et al. Long-term evolution of CD4+ cell count in patients under combined antiretroviral therapy. *AIDS*. el 1 de agosto de 2019;33(10):1645–55.

140. Perdomo-Celis F, Velilla PA, Taborda NA, Rugeles MT. An altered cytotoxic program of CD8+ T-cells in HIV-infected patients despite HAART-induced viral suppression. Hasenkrug KJ, editor. PLOS ONE. el 9 de enero de 2019;14(1):e0210540.

141. Perdomo-Celis F, Feria MG, Taborda NA, Rugeles MT. A Low Frequency of IL-17-Producing CD8+ T-Cells Is Associated With Persistent Immune Activation in People Living With HIV Despite HAART-Induced Viral Suppression. *Front Immunol*. el 29 de octubre de 2018;9:2502.

142. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastri E, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV*. marzo de 2015;2(3):e98–106.

143. Serrano-Villar S, Gutiérrez C, Vallejo A, Hernández-Novoa B, Díaz L, Abad Fernández M, et al. The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *J Infect*. enero de 2013;66(1):57–66.

144. Garrido C, Rallón N, Soriano V, Lopez M, Zahonero N, De Mendoza C, et al. Mechanisms involved in CD4 cell gains in HIV-infected patients switched to raltegravir. *AIDS*. el 13 de marzo de 2012;26(5):551–7.

145. Pallikkuth S, Fischl MA, Pahwa S. Combination Antiretroviral Therapy With Raltegravir Leads to Rapid Immunologic Reconstitution in Treatment-Naive Patients With Chronic HIV Infection. *J Infect Dis*. el 15 de noviembre de 2013;208(10):1613–23.

146. Kelesidis T, Moser C, Stein JH, Brown TT, Tran TTT, Ribaldo HJ, et al. Changes in Markers of T-Cell Senescence and Exhaustion With Atazanavir-, Raltegravir-, and Darunavir-Based Initial Antiviral Therapy: ACTG 5260s. *J Infect Dis.* el 1 de septiembre de 2016;214(5):748–52.
147. CD57 Antigens - MeSH - NCBI [Internet]. [citado el 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=CD57+Antigens>
148. Meraviglia S, Di Carlo P, Pampinella D, Guadagnino G, Presti EL, Orlando V, et al. T-Cell Subsets (TCM, TEM, TEMRA) and Poly-Functional Immune Response in Patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection and Different T-CD4 Cell Response. *Ann Clin Lab Sci.* el 1 de septiembre de 2019;49(4):519–28.
149. Richter E, Bornemann L, Korenca M, Alter G, Schuster M, Esser S, et al. Reduction of CD8 T Cell Functionality but Not Inhibitory Capacity by Integrase Inhibitors. Silvestri G, editor. *J Virol.* el 9 de marzo de 2022;96(5):e01730-21.
150. Younas M, Psomas C, Reynes C, Cezar R, Kundura L, Portalès P, et al. Residual Viremia Is Linked to a Specific Immune Activation Profile in HIV-1-Infected Adults Under Efficient Antiretroviral Therapy. *Front Immunol.* el 30 de marzo de 2021;12:663843.
151. Vigano S, Negron J, Ouyang Z, Rosenberg ES, Walker BD, Lichterfeld M, et al. Prolonged Antiretroviral Therapy Preserves HIV-1-Specific CD8 T Cells with Stem Cell-Like Properties. Doms RW, editor. *J Virol.* agosto de 2015;89(15):7829–40.
152. Churchill MJ, Deeks SG, Margolis DM, Siliciano RF, Swanstrom R. HIV reservoirs: what, where and how to target them. *Nat Rev Microbiol.* enero de 2016;14(1):55–60.
153. Darcis G, Maes N, Pasternak AO, Sauvage AS, Fripiat F, Meuris C, et al. Detectability of HIV Residual Viremia despite Therapy Is Highly Associated with Treatment with a Protease Inhibitor-Based Combination Antiretroviral Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* el 21 de febrero de 2020;64(3):e01902-19.
154. Morón-López S, Navarro J, Jimenez M, Rutsaert S, Urrea V, Puertas MC, et al. Switching From a Protease Inhibitor-based Regimen to a Dolutegravir-based Regimen: A Randomized Clinical Trial to Determine the Effect on Peripheral Blood and Ileum Biopsies From Antiretroviral Therapy-suppressed Human Immunodeficiency Virus-infected Individuals. *Clin Infect Dis.* el 27 de septiembre de 2019;69(8):1320–8.
155. Noel N, Lerolle N, Lécuroux C, Goujard C, Venet A, Saez-Cirion A, et al. Immunologic and Virologic Progression in HIV Controllers: The Role of Viral “Blips”

and Immune Activation in the ANRS CO21 CODEX Study. Apetrei C, editor. PLOS ONE. el 6 de julio de 2015;10(7):e0131922.

156. Lambert-Niclot S, Boyd A, Fofana D, Valin N, Wirden M, Meynard JL, et al. INSTI-Based Triple Regimens in Treatment-Naïve HIV-Infected Patients Are Associated With HIV-RNA Viral Load Suppression at Ultralow Levels. *Open Forum Infect Dis.* el 1 de mayo de 2019;6(5):ofz177.

157. Nicholls SJ, Nelson AJ. HDL and cardiovascular disease. *Pathology (Phila).* febrero de 2019;51(2):142–7.

158. Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: The First HIV Type 1 Integrase Inhibitor. *Clin Infect Dis.* abril de 2009;48(7):931–9.

159. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JVR, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *The Lancet.* septiembre de 2009;374(9692):796–806.

Reclamo de originalidad

Este trabajo no ha sido presentado previamente para obtener un título o diploma en ninguna universidad. Según mi leal saber y entender; este trabajo no contiene material previamente publicado o escrito por otra persona, excepto cuando se hace referencia adecuada en el mismo trabajo.

He indicado claramente la contribución de otras personas a mi trabajo en su totalidad, incluyendo asistencia estadística y análisis de datos, diseño experimental, procedimientos técnicos, edición y cualquier otro trabajo de investigación original utilizado o informado en este trabajo. El contenido de mi trabajo refleja lo que he realizado desde el inicio de mi programa de maestría.

Reconozco que los derechos de autor de todo el material contenido en mi trabajo pertenecen al titular de los derechos de autor de dicho material.