

## Original

## Efectos de la vacunación antigripal sobre el porcentaje de linfocitos T CD4 positivos en pacientes VIH 1/2 positivos: estudio de una cohorte

Leslie Barrionuevo Rosas<sup>a</sup>, Cristina Masuet Aumatell<sup>a,b,\*</sup> y Josep M. Ramon Torrell<sup>a,b</sup><sup>a</sup> Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España<sup>b</sup> Departamento de Ciencias Clínicas, Campus de Bellvitge, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 7 de mayo de 2008

Aceptado el 3 de noviembre de 2008

On-line el 16 de marzo de 2009

## Palabras clave:

Vacunas contra la gripe

Seropositividad para el VIH

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Sida

Linfocitos TCD4+

Carga viral

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la incidencia del cambio inmunitario del porcentaje de linfocitos T CD4+ en pacientes VIH 1/2 positivos en el primer trimestre posvacunación antigripal (P-CIR) y secundariamente comparar las características demográficas y clínicas relacionadas con dicho cambio.**Métodos:** Se estudiaron 105 pacientes con VIH-sida de una cohorte retrospectiva hospitalaria entre 2001 y 2006. Se consideró P-CIR una disminución >3% del porcentaje de CD4+ prevacunación, y su asociación cruda y ajustada (sexo, edad, terapia antirretroviral, estabilidad clínica, carga viral prevacunación, CD4 total prevacunación) fue evaluada por regresión logística (*odds ratio* [OR] con intervalo de confianza del 95% [IC95%]).**Resultados:** La incidencia del P-CIR fue del 33,3%, y fue persistente en un 31,4% durante los siete meses posvacunación independientemente de una viremia alta prevacunación. Asimismo, las variables demográficas y clínicas estudiadas no se relacionaron con la presencia de P-CIR, con una OR cruda de 0,90 (0,17–4,8) y una OR ajustada de 1,09 (0,17–6,8).**Conclusiones:** Los datos encontrados reflejan que el cambio relevante del estado inmunitario no fue despreciable en la posvacunación, aunque mayoritariamente resultó transitorio.

© 2008 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Effects of influenza vaccination on the percentage of CD4+ T lymphocytes in HIV 1/2 positive patients: a cohort study**

## A B S T R A C T

## Keywords:

Influenza vaccines

HIV seropositivity

Acquired immunodeficiency syndrome

AIDS

CD4+ T lymphocytes

Viral load

**Objective:** To determine the incidence of immunologic change in the percentage of CD4+ T lymphocytes in HIV 1/2 positive patients in the first quarter after influenza vaccination (P-CIR) and to compare the demographic and clinical characteristics associated with this change.**Methods:** We studied 105 patients with HIV/AIDS in a retrospective hospital cohort between 2001–2006. P-CIR was considered as a decrease of >3% in the prevaccination CD4+ percentage. Crude and adjusted OR (sex, age, antiretroviral therapy, clinical stability, prevaccination viremia and prevaccination total CD4) were evaluated by logistic regression (95%CI).**Results:** The incidence of P-CIR was 33.3%. P-CIR was persistent in 31.4% for 7 months after vaccination regardless of high prevaccination viremia. No association was found between demographic and clinical variables and P-CIR [crude OR: 0.90 (0.17–4.8); adjusted OR: 1.09 (0.17–6.8)].**Conclusions:** The results showed that the immunological change after vaccination was not inconsiderable. However, this change was mainly transient.

© 2008 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En el año 2006 se notificaron en España 1.605 nuevos casos de sida<sup>1,2</sup>. El impacto de la infección por el virus de la gripe<sup>3–5</sup> en las personas seropositivas para el VIH supone una mayor morbilidad en cuanto a intensidad, prolongación del tiempo de enfermedad y complicaciones. Por ello, la vacuna antigripal está recomendada por diversos expertos, tanto nacionales (Grupo de Trabajo Español de Vacunación de Adultos<sup>6</sup>, respaldado por el Ministerio de Sanidad y Consumo Español) como internacionales (Advisory Committee on Immunization Practices<sup>7</sup> [ACIP], con el aval de los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]). Se recomienda la aplicación anual de la vacuna antigripal al inicio de la temporada de la gripe en todo paciente VIH positivo mayor de 6

meses de edad, como pilar preventivo de la enfermedad y sus complicaciones.

Por otro lado, la información con respecto al impacto inmunitario de la vacuna antigripal en los pacientes VIH positivos es limitada, aunque se cree que la respuesta inmunitaria (anticuerpos contra la gripe) depende esencialmente de la cantidad de linfocitos T CD4<sup>8</sup>. En el metaanálisis de Atashili et al<sup>9</sup> con 646 sujetos VIH positivos se encontró una menor incidencia de gripe en los sujetos vacunados en comparación con los no vacunados, con un rango de diferencia de riesgos desde –0,48 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: –0,63 a –0,34) hasta –0,15 (IC95%: –0,25 a 0,05); se halló que es necesario vacunar de tres a siete personas para prevenir un caso de gripe. El rango de la efectividad de la vacuna fue del 27% al 78%; el 27% se relacionaba con un recuento de CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>.

Asimismo, existen resultados no concluyentes con respecto a los posibles efectos de la vacuna antigripal sobre la cantidad de CD4 y la viremia, desde cambios transitorios (entre 4–6 semanas y

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cmasuet@csub.scs.es (C. Masuet Aumatell).

hasta tres meses después de la vacunación) en uno o en ambos parámetros<sup>10-20</sup> hasta la no evidencia de cambios significativos<sup>21-25</sup>. Estos estudios son muy heterogéneos en cuanto a diseño, tamaño muestral, seguimiento, grado de inmunodepresión basal, deterioro inmunitario y tratamiento antirretroviral, así como en los resultados. Esta diversidad supone dificultades para hacer inferencias de los resultados para la propia población. Todo ello tendría su importancia clínico-epidemiológica, ya que teóricamente la vacunación podría incrementar la viremia en algunos pacientes VIH positivos, con la posibilidad de inducir una mutación genómica<sup>11</sup> viral con repercusión en el tratamiento antirretroviral, y por consiguiente en la progresión de la enfermedad.

Los objetivos de nuestro estudio fueron: a) determinar la incidencia del cambio inmunitario del porcentaje de linfocitos T CD4+ en los pacientes VIH positivos a los 90 días de la vacunación antigripal, y b) comparar las características demográficas y clínicas de los pacientes VIH positivos con cambio inmunitario tras recibir la vacuna antigripal con los que no mostraron ningún cambio.

## Métodos

### Diseño del estudio

Se estudió una cohorte retrospectiva de pacientes con VIH-sida.

### Población del estudio

Muestra de base hospitalaria del Hospital Universitario de Bellvitge, de Barcelona (España), constituida por adultos vacunados visitados en la unidad de VIH-sida del Servicio de Enfermedades Infecciosas, que fueron derivados al Servicio de Medicina Preventiva para ser vacunados según protocolo durante los periodos invernales entre 2001 y 2006.

### Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron: a) pacientes VIH 1/2 positivos, de 18 años de edad en adelante; b) vacunados con vacuna antigripal en el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Bellvitge entre 2001 y 2006; c) con datos de laboratorio del recuento y porcentaje de linfocitos T CD4+ y de la viremia del VIH 1/2 prevacunado (como máximo de tres meses antes) y posvacunal (durante los tres meses posteriores a la inmunización). Los pacientes eran excluidos si no cumplían alguno de los criterios de inclusión.

### Variables estudiadas y sus definiciones

#### Variable resultado

Cambio mínimo inmunitario en el porcentaje de linfocitos T CD4 en el primer trimestre posvacunación (P-CIR).

Para este estudio se consideraron los cambios mínimos relevantes<sup>26</sup> según la guía de práctica clínica de los CDC, circunscritas al primer trimestre posvacunación: en cuanto al porcentaje de linfocitos T CD4+, una disminución de más del 3% del basal (P-CIR); cuantificación absoluta de CD4 con una disminución de más del 30% del valor basal (cambio en CD4 total); para la carga viral un incremento de tres veces el valor basal (cambio en la viremia). Se optó por el porcentaje de CD4 porque tiene menos variabilidad entre medidas y una correlación

clínica mayor que la cuantificación de CD4, y por ello se utilizó como marcador de la depleción inmunitaria posvacunación.<sup>27,28</sup>

En los pacientes con P-CIR se analizó el cambio más próximo a la vacunación (dentro del primer trimestre posvacunación) y se consideró como transitorio si desaparecía durante los siete meses posvacunación.

### Variables independientes

Recuento de CD4 total prevacunado, viremia prevacunado, tratamiento antirretroviral, estabilidad clínica respecto al VIH, vacunación concomitante con otras vacunas, edad y sexo.

Para cuantificar la viremia se usó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el límite inferior de detección fue de 40 copias/ml. Para el recuento y el porcentaje de linfocitos T CD4 se usó citometría de flujo.

El «período prevacunado» máximo comprendió los tres meses previos a la inmunización. Se consideró «vacunación concomitante» la coadministración de una o más vacunas en un plazo de  $\pm 15$  días: antihepatitis B, antihepatitis A, antineumocócica o antitetánica. El «estado clínico»<sup>29</sup> consideraba estar asintomático o no respecto al VIH durante el período de seguimiento. La variable «estado inmunitario basal» categorizaba<sup>29</sup> según el recuento de linfocitos T CD4: menos de 200 por mm<sup>3</sup> (inmunodepresión grave), entre 200 y 499 por mm<sup>3</sup> (moderada) y 500 o más por mm<sup>3</sup> (leve).

El tratamiento antirretroviral se entendió como el uso de inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos y nucleótidos, de inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos, de inhibidores de las proteasas o de inhibidores de la fusión<sup>26</sup>. El tratamiento antirretroviral se estudió (previo a la vacunación y hasta tres meses después de ésta) de manera dicotómica (ausencia o presencia) y según grupos terapéuticos.

### Fuentes de información

Mediante revisión sistemática del registro vacunal del Servicio de Medicina Preventiva, la información se obtuvo de las historias clínicas y de los informes electrónicos de hematología, inmunología y microbiología del Hospital Universitario de Bellvitge.

Tanto los análisis de laboratorio como el tratamiento antirretroviral se realizaron según el criterio clínico del médico responsable de la Unidad de VIH-sida del Hospital Universitario de Bellvitge, de manera protocolizada según la práctica clínica habitual cada tres a cuatro meses.

### Intervención

La vacuna antigripal usada en los periodos invernales entre 2001 y 2006 fue la polivalente de virus fraccionados según las cepas análogas recomendadas por la OMS para cada temporada invernal: en 2001-2002, A/Panama/2007/99 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1) y B/Sichuan/379/99; en 2002-2003, A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2) y B/Hong Kong/330/2001; en 2003-2004, A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2) y B/HongKong/330/2001; en 2004-2005, A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Fujian/411/2002 (H3N2) y B/Shanghai/361/2002; en 2005-2006, A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/California/7/2004 (H3N2) y B/Shanghai/361/2002; y en 2006-2007, A/New Caledonia/20/1999 (H1N1), A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) y B/Malaysia/2506/2004.

Los pacientes registrados podían ser vacunados contra la gripe en más de una ocasión, considerando el período de estudio (seis años) y la política sanitaria nacional de vacunación en grupos de

riesgo. Por ello se analizaron todos los casos encontrados de forma semejante, tanto para el análisis estadístico como para el epidemiológico.

#### Estimación del tamaño muestral

No fue posible hacer el cálculo debido a la falta de datos en la literatura en relación con la variable principal de cambio inmunitario, y por tanto se eligió una muestra por conveniencia,

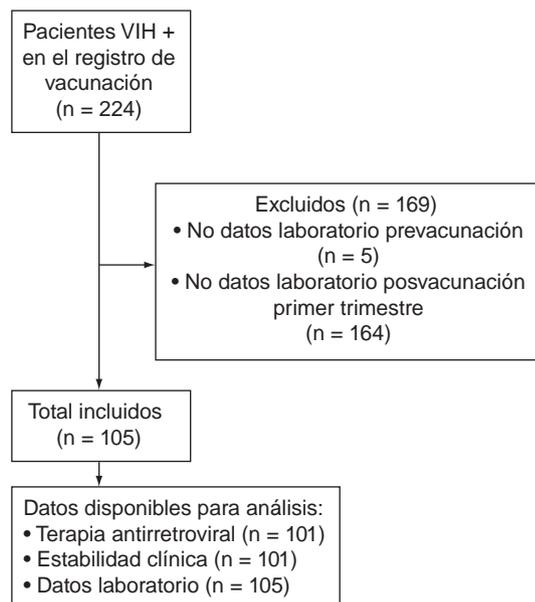


Figura 1. Diagrama de elección de la muestra del estudio.

una de las más grandes respecto a estudios previos, y compatible con el servicio donde se desarrolló el estudio.

#### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas según las frecuencias y los porcentajes; y de las cuantitativas según las medidas de tendencia central y la dispersión. Las variables cuantitativas, dependiendo de su normalidad (estudiada según el test de Kolmogorov-Smirnov,  $p > 0,05$ ), se definieron según la media y la desviación estándar, y en caso contrario según la mediana y el rango intercuartílico (RIC).

Se estudió la asociación de P-CIR con las variables cualitativas según el test ji-cuadrado o el de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son inferiores a 5 en un 20% o más de la muestra), y con las cuantitativas según el test t de Student apareado (CD4 porcentaje) al cumplir los criterios de normalidad (Kolmogorov-Smirnov,  $p > 0,05$ ), y por defecto con el test no paramétrico U de Mann Whitney (edad, viremia, CD4 total).

La hipótesis inicial del modelo consideró como factor predictor principal el recuento de CD4 total prevacunación, y como covariables la viremia prevacunación, el tratamiento antirretroviral, la estabilidad clínica, el sexo y la edad (potenciales confusores o modificadores).

La asociación entre las variables independientes y P-CIR fue evaluada por regresión logística y se obtuvieron las *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se valoró la magnitud de la asociación controlada por las covariables y la estimación cruda (sin ajustar por factores confusores).

La precisión predictiva y la calibración del modelo se establecieron con el test de la bondad de ajuste según Hosmer-Lemeshow y el área bajo la curva operacional del receptor (ROC). Se consideró el IC95% y el valor p (estadísticamente significativo si

Tabla 1

Características basales de los pacientes VIH positivos

Variable	Total sujetos (n = 105)	Cambio relevante del porcentaje de linfocitos T CD4+ en el primer trimestre posvacunación		p <sup>a</sup>
		No (n = 70)	Sí (n = 35)	
Edad, mediana (RIC <sup>b</sup> ), años	40 (35-45)	40 (35-44)	41 (34-48)	0,678
Sexo, n (%)				
Mujer	24 (22,9)	15 (21,4)	9 (25,7)	0,622
Hombre	81 (77,1)	55 (78,6)	26 (74,3)	
Estado inmunitario basal, n (%)				
< 200 células/mm <sup>3</sup>	4 (3,8)	3 (4,3)	1 (2,9)	0,803
200-499 células/mm <sup>3</sup>	60 (57,1)	40 (57,1)	20 (57,1)	
≥ 500 células/mm <sup>3</sup>	41 (39,0)	27 (38,6)	14 (40,0)	
Vacunación concomitante <sup>c</sup> , n (%)				
No	72 (68,6)	49 (70,0)	23 (65,7)	0,656
Sí	33 (31,4)	21 (30,0)	12 (34,3)	
Terapia antirretroviral prevacunación, n (%)				
No	17 (16,2)	12 (17,1)	5 (14,3)	0,684
Sí	84 (80,0)	55 (78,6)	29 (82,9)	
Información pérdida	4 (3,8)	3 (4,3)	1 (2,9)	
Estabilidad clínica, n (%)				
No	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,712
Sí	101 (96,2)	67 (95,7)	34 (97,1)	
Información pérdida	4 (3,8)	3 (4,3)	1 (2,9)	
Carga viral, mediana (RIC), copias/ml	80 (80-80)	80 (80-80)	80 (80-146)	0,804
Recuento CD4, mediana (RIC), células/mm <sup>3</sup>	437 (336-592)	420 (313-570)	445 (345-601)	0,559
Porcentaje T CD4, media (DE <sup>d</sup> )	23,70 (8,65)	23,46 (8,94)	24,20 (8,13)	0,680

<sup>a</sup> Contraste de hipótesis entre «cambio sí/no»,  $p > 0,05$  indica diferencia estadísticamente no significativa.

<sup>b</sup> Rango intercuartílico, indica el percentil 25 al 75.

<sup>c</sup> Vacunación paralela contra el tétanos, el neumococo, la hepatitis A o la hepatitis B.

<sup>d</sup> Desviación estándar.

$p < 0,05$ ). Se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 (Chicago, Illinois).

## Resultados

De los 274 pacientes VIH positivos que recibieron la vacuna antigripal, 105 cumplieron los criterios de inclusión (fig. 1). El 18,1% (19/105) de los pacientes aportó más de un caso, pero se analizaron los 105 casos sin distinciones.

Las características basales de la población estudiada se muestran en la tabla 1, donde puede verse que la mediana de edad fue de 40 años, predominaban los hombres (77%), el estado de inmunodepresión leve a moderada (96,1%), sin vacunación concomitante (68,6%), y el tratamiento antirretroviral (80%) con 245 días de mediana (RIC: 205-280). El 96,2% estaban clínicamente estables y asintomáticos respecto al VIH durante todo el seguimiento posvacunal.

### P-CIR

Entre los dos grupos que constituyen el P-CIR (sí/no cambio) no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) con respecto a las características basales (tabla 1) de sexo, edad, estado inmunitario, tratamiento antirretroviral, vacunación concomitante, estabilidad clínica, recuento y porcentaje de linfocitos T CD4, y viremia prevacunal.

También se categorizó la variable «recuento de CD4 prevacunal» en dos grupos:  $< 350$  (sí cambio 9/34) y  $\geq 350$  (sí cambio 26/71), teniendo en cuenta que es el punto de corte para proponer el inicio del tratamiento antirretroviral a los pacientes VIH asintomáticos<sup>26,30</sup>; no se encontraron diferencias significativas entre ellos ( $p = 0,30$ ).

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) con las variables estudiadas posvacunación (tabla 2): tratamiento antirretroviral, estabilidad clínica, cuantificación de linfocitos T CD4 y viremia.

La hipótesis inicial del modelo consideraba como predictor principal el recuento de CD4 total prevacunal, y como covariables la viremia, el tratamiento antirretroviral, el sexo y la edad (tabla 3). La estabilidad clínica no se incluyó porque todos los pacientes se mantuvieron asintomáticos con respecto al VIH durante el período de estudio. Las variables sexo y edad no se halló que fueran estadísticamente variables confusoras ni interactoras dentro del modelo, pero se introdujeron por su valor clínico. La OR cruda del P-CIR fue 0,90 (0,17-4,8) al incrementar en una unidad el CD4 total prevacunal, y la OR ajustada fue 1,12 (0,18-6,9), ambas estadísticamente no significativas. Se realizó la prueba de bondad de ajuste ( $p = 0,277$ ) y el área bajo la curva ROC, y se obtuvo un 55,8% con un IC95% de 43,6 a 68,1%.

### Transitoriedad del P-CIR

Se encontró P-CIR en un 33,3% (35/105) de los pacientes. De ellos, fue transitorio en el 60,0% (21/35), persistente en el 31,4% (11/35), y no hubo información del 8,6% (3/35).

De los 35 casos con P-CIR, en el 7,2% coincidió con un cambio en los CD4 totales o en la viremia.

### Tratamiento antirretroviral

Dos pacientes (2/84) que antes de recibir la vacuna estaban en tratamiento antirretroviral cambiaron de familia antirretroviral en el primer trimestre posvacunación. También hubo un 41,7% (35/84) de cambios en fármacos antirretrovirales, de los cuales un 40,0% (14/35) fue por el inicio de un ensayo clínico, un 25,7% (9/35) por efectos adversos, un 20,0% (7/35) por simplificación del

**Tabla 2**  
Variables en el primer trimestre posvacunación

Variable	Total sujetos (n = 105)	Cambio relevante del porcentaje de linfocitos T CD4+ en el primer trimestre posvacunación		
		No (n = 70)	Sí (n = 35)	p <sup>a</sup>
Carga viral, mediana (RIC <sup>b</sup> ), copias/ml	80 (80-80)	80 (80-80)	80 (80-370)	0,668
Cuantificación CD4, mediana (RIC), células/mm <sup>3</sup>	437 (348-610)	474 (360-634)	391 (313-529)	0,075
Porcentaje T CD4, media (DE <sup>c</sup> )	24,21 (9,19)	25,91 (9,31)	20,80 (8,02)	0,007
Terapia antirretroviral, n (%)				
No	13 (12,4)	8 (11,4)	5 (14,3)	0,807
Grupo 1 (IP+INTI) <sup>d</sup>	19 (18,1)	14 (20,0)	5 (14,3)	
Grupo 2 (IP+INTI+INNTI) <sup>e</sup>	6 (5,7)	5 (7,1)	1 (2,9)	
Grupo 3 (INTI) <sup>f</sup>	15 (14,3)	10 (14,3)	5 (14,3)	
Grupo 4 (INTI+INNTI) <sup>g</sup>	44 (41,9)	28 (40,0)	16 (45,7)	
Información perdida	8 (7,6)	5 (7,1)	3 (8,6)	
Terapia antirretroviral, n (%)				
Sí <sup>h</sup>	84 (80,0)	57 (81,4)	27 (77,1)	0,753
No	13 (12,4)	8 (11,4)	5 (14,3)	
Información perdida	8 (7,6)	5 (7,1)	3 (8,6)	
Cambio de manejo terapéutico, n (%)				
No	62 (59,0)	41 (58,6)	21 (60,0)	0,813
Sí	38 (36,2)	26 (37,1)	12 (34,3)	
Información pérdida <sup>i</sup>	5 (4,8)	3 (4,3)	2 (5,8)	

<sup>a</sup> Contraste de hipótesis entre «cambio sí/no»,  $p > 0,05$  indica diferencia estadísticamente no significativa.

<sup>b</sup> Rango intercuartílico indica el percentil 25 al 75.

<sup>c</sup> Desviación estándar.

<sup>d</sup> Grupo 1: combinación de inhibidores de la proteasa e inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.

<sup>e</sup> Grupo 2: combinación de inhibidores de la proteasa, inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

<sup>f</sup> Grupo 3: inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.

<sup>g</sup> Grupo 4: combinación de inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

<sup>h</sup> Agrupado: grupos del 1 al 4.

<sup>i</sup> Se incluyen tres pacientes que abandonaron el tratamiento antirretroviral en el período posvacunal.

tratamiento, un 8,6% (3/35) tras una prueba de resistencia, y un 5,7% (2/35) por terapia conjunta contra el virus de la hepatitis B.

De los 17 pacientes que antes de la vacunación antigripal no estaban en tratamiento antirretroviral (considerando también los que lo suspendieron, el tiempo mínimo de suspensión encontrado fue de 115 días antes de la vacunación), un 35,3% (6/17) iniciaron

**Tabla 3**

Asociación entre cambio inmunitario relevante del porcentaje de CD4 en el primer trimestre posvacunación y las variables independientes. Regresión logística univariada

Variables	Cambio relevante del porcentaje de linfocitos T CD4+ en el primer trimestre posvacunación (sí/no)	
	Univariado	
	OR cruda (IC95%)	p
CD4 total prevacunal	0,90 (0,17-4,8)	0,9
Edad	1,01 (0,97-1,05)	0,83
Sexo		
Mujer (referencia)		
Hombre	0,79 (0,31-2,04)	0,62
Tratamiento antirretroviral prevacunal		
No (referencia)		
Sí	1,27 (0,41-3,94)	0,69
Tratamiento antirretroviral posvacunal		
No tratamiento antirretroviral (referencia)		
Grupo 1 <sup>a</sup>	0,57 (0,13-2,60)	0,47
Grupo 2 <sup>b</sup>	0,32 (0,03-3,60)	0,36
Grupo 3 <sup>c</sup>	0,80 (0,17-3,77)	0,78
Grupo 4 <sup>d</sup>	0,91 (0,26-3,27)	0,89
Tratamiento antirretroviral posvacunal		
No (referencia)		
Sí <sup>e</sup>	0,76 (0,23-2,54)	0,65
Carga viral prevacunal	1,00 (1,00-1,00)	0,32
Cambio de manejo terapéutico		
No (referencia)		
Sí	0,90 (0,38-2,14)	0,81

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

<sup>a</sup> Combinación de tratamiento antirretroviral: inhibidores de la proteasa, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.

<sup>b</sup> Combinación: inhibidores de la proteasa, inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

<sup>c</sup> Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.

<sup>d</sup> Combinación de inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

<sup>e</sup> Agrupado: grupos del 1 al 4.

**Tabla 4**

Asociación entre recuento de linfocitos T CD4+ prevacunal y cambio inmunitario relevante del porcentaje de CD4+ en el primer trimestre posvacunación

	Cambio relevante del porcentaje de linfocitos T CD4+ en el primer trimestre posvacunación (sí/no)							
	Univariado <sup>a</sup>		Ajustado <sup>b</sup> por sexo y edad		Ajustado <sup>c</sup> además por		Multivariado ajustado <sup>d</sup>	
	OR (IC95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
CD4 total prevacunal	0,90 (0,17-4,8)	0,90	1,0 (0,18-5,70)	0,99	Tratamiento antirretroviral prevacunal: 0,90 (0,16-5,2)	0,91	1,09 (0,17-6,8)	0,93
					Tratamiento antirretroviral posvacunal: 1,16 (0,19-7,07)	0,88		
					Carga viral prevacunal: 1,09 (0,19-6,20)	0,92		
					Cambio de manejo terapéutico: 0,93 (0,16-5,44)	0,94		

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

<sup>a</sup> CD4 total prevacunal: OR cruda (con IC95%) y valor p.

<sup>b</sup> CD4 total prevacunal ajustado por edad y sexo: OR ajustada (con IC95%) y valor p.

<sup>c</sup> CD4 total prevacunal ajustado por edad, sexo y además por alguno de los siguientes: tratamiento antirretroviral prevacunal o posvacunal o carga viral prevacunal o cambio de manejo terapéutico.

<sup>d</sup> CD4 total prevacunal ajustado por todas las variables independientes: sexo, edad, carga viral prevacunal, tratamiento antirretroviral prevacunal, tratamiento antirretroviral posvacunal y cambio de manejo terapéutico.

el tratamiento antirretroviral en el primer trimestre posvacunación. Se observó un 29,4% (5/17) con P-CIR, en el 40% de los casos transitorio. Un paciente presentó un cambio relevante de CD4 total transitorio y no hubo cambio relevante de la viremia.

Algunos estudios asocian la combinación de tenofovir y didanosina con una disminución paradójica de linfocitos CD4. En este estudio, antes de recibir la vacuna hubo ocho pacientes y en el período posvacunal fueron cinco. No hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la presencia de P-CIR (prevacunal  $p = 0,82$ ; posvacunal  $p = 0,69$ ).

Al evaluar el P-CIR y el «cambio de manejo terapéutico» (aquellos que antes de la vacunación no recibían tratamiento antirretroviral y luego lo iniciaron, o aquellos que en el período posvacunal cambiaron de esquema de tratamiento antirretroviral o lo suspendieron) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (prueba de ji-cuadrado,  $p = 0,813$ ).

Se realizó nuevamente el análisis multivariado (tabla 4) incluyendo la variable «cambio de manejo terapéutico» a la hipótesis original (dada su posible relevancia clínica), y se halló una OR ajustada del P-CIR de 1,09 (0,17-6,78) al incrementar en una unidad el CD4 total prevacunal, resultando estadísticamente no significativo. Se realizaron la prueba de bondad de ajuste ( $p = 0,741$ ) y el área bajo la curva ROC, y se obtuvo un 58,1% y un IC95% de 46,1 a 70,1%. Es decir, las variables seleccionadas no predecían adecuadamente la presencia o no de P-CIR.

## Discusión

En este estudio, la incidencia del cambio inmunitario relevante<sup>26</sup> en el porcentaje de CD4 fue del 33,3% (persistente en el 31,4%), sin asociarse con viremia alta prevacunal. Asimismo, las variables demográficas y clínicas estudiadas no se relacionaron con la aparición de P-CIR.

En contraste, la probabilidad de observar cambios relevantes<sup>26</sup> parece variar según el parámetro que se analice, cuantificación de CD4 y viremia, en un 4,8%.

Se optó por el porcentaje de CD4 porque es más estable, con una mayor fidelidad y correlación clínica que la cuantificación de CD4<sup>17</sup>, y por ello se utilizó como marcador de la depleción inmunitaria posvacunación. Además, según la literatura revisada, los pacientes en tratamiento antirretroviral presentan una viremia que disminuye significativamente, hasta hacerse indetectable clínicamente, aunque los linfocitos T CD4+ infectados pueden permanecer como reservorio estable intrínseco latente de viremia, imposibilitando la erradicación del virus<sup>31</sup>.

Los estudios previos<sup>10,12,14-19,22</sup> con seguimientos a corto plazo no han encontrado evidencias de deterioro clínico debido a cambios en el recuento de CD4 o en la viremia inducidos por la inmunización antigripal. En estos estudios, el tamaño de la muestra era pequeño ( $n < 50$ ), el número de pacientes con inmunodepresión grave ( $n < 10$ ) bastante escaso (incluyendo el presente estudio) y el tiempo de seguimiento corto ( $< 20$  semanas).

Nuestro estudio focalizó sus esfuerzos al considerar un cambio inmunitario relevante, con un seguimiento más largo (siete meses) y un mayor tamaño muestral ( $n = 105$ ), lo cual dificulta su comparación con estudios precedentes.

En estudios previos,<sup>10,12,14-19,22</sup> el cambio en el RNA viral iba del 18,8%<sup>22</sup> al 83,0%,<sup>14</sup> y en la cuantificación de CD4 del 45%<sup>15</sup> al 60%,<sup>12</sup> en contraste con la incidencia de cambio relevante (CD4, RNA) encontrada en nuestro estudio, que fue notablemente inferior (4,8%), probablemente porque hablamos de cambios relevantes en vez de sólo cambios cuantitativos. Por otro lado, se desconoce si el cambio percibido fue debido a la vacunación o a una progresión de la enfermedad, ya que no hubo posibilidad de comparación con una cohorte de pacientes VIH positivos no inmunizada, aunque en este estudio el 96,2% de los pacientes se mantuvieron asintomáticos respecto al VIH durante todo el período de seguimiento. El porcentaje no despreciable de pacientes que cambiaron su esquema de tratamiento antirretroviral después de la vacunación (41,7%) también podría enmascarar los posibles efectos de la vacunación o de la enfermedad en cuanto a la replicación viral, aunque sólo dos de 84 pacientes cambiaron de familia antirretroviral y en general hay una importante y durable supresión de la viremia, con restauración o preservación de la función inmunitaria.

Nuestros resultados han podido verse afectados por un sesgo de selección, pues los participantes son de base hospitalaria, dado que acudían al Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Bellvitge para ser vacunados. Debido a la naturaleza del diseño retrospectivo se estudió el 40% de los pacientes potencialmente elegibles por disponer de datos de laboratorio antes y después de la vacunación, lo cual podría suponer una mayor representación de casos más complejos, con mayor gravedad de la infección o más adherencia al tratamiento antirretroviral.

Otra posible limitación ha sido tener un tamaño insuficiente de muestra en la categoría de inmunodepresión grave (aunque éste no era nuestro objetivo principal), ya que con el tratamiento antirretroviral actual es inusual tener pacientes en estas condiciones de inmunodepresión grave. Precisamente, la causa principal de la inmunodepresión grave es el fallo terapéutico. Existe controversia y necesidad de mayor investigación (debido también a la baja efectividad de la vacuna antigripal) tanto para los inmunodeprimidos graves ( $CD4 < 200$ ) como para los adultos de edad avanzada<sup>7,32</sup>.

Es necesario añadir que el protocolo de actuación entre el Servicio de Medicina Preventiva y la Unidad de VIH-sida tiene como objeto promover las vacunaciones recomendadas en este grupo de riesgo aprovechando la estrecha colaboración y la gran accesibilidad entre ellos. El tener pocos pacientes VIH positivos con menos de 200 CD4 podría obedecer a la valoración del riesgo-beneficio (a priori) que realizan los médicos tratantes, por lo cual la muestra podría reflejar lo que sucede en la práctica clínica cotidiana.

Debido a la política sanitaria de implementación de la vacuna antigripal nos fue imposible tener un grupo control (sin ningún antecedente de vacunación antigripal), pues no podría asegurarse la no vacunación en otros centros. El diseño del estudio (observacional) no interactuó éticamente con la indicación de la vacuna en este grupo de riesgo.

Otras limitaciones del estudio fueron que no se pudo recopilar sistemáticamente los datos sobre los antecedentes patológicos, ni sobre la adherencia al tratamiento antirretroviral como determinante clave en el grado y la duración de la supresión virológica, por no estar recogidos de manera sistemática en la historia clínica. Existen importantes dificultades para definir la adherencia<sup>26</sup>, por la discrepancia entre médico y paciente y por su baja sensibilidad. Una aproximación, actualmente discutida, es una combinación de fuentes: autorreporte de dosis recientes ( $\leq 3$  días) y registrada desde la última visita. Esto podría considerarse en estudios futuros.

Finalmente, los datos encontrados en el estudio reflejan que el cambio relevante del estado inmunitario no fue despreciable después del primer trimestre posvacunación, aunque mayoritariamente resultó transitorio. Este grupo de pacientes es considerado de riesgo y en ellos recomendamos la vacunación antigripal, aunque creemos que son necesarios más estudios para la categoría de inmunodepresión grave, que valoren su bioseguridad y efectividad.

## Agradecimientos

A las enfermeras del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Bellvitge por mantener el registro actualizado de vacunados del servicio. A la Unidad de VIH-sida del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de Bellvitge.

## Financiación

Este trabajo no fue financiado.

## Conflicto de intereses

Los autores no tienen relación comercial ni de otro tipo que pudiera suponer algún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Vigilancia epidemiológica del sida en España, registro nacional de casos de sida [actualizado 30 junio 2007; citado 10 marzo 2008]. Disponible en: [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/SPNS\\_Informe\\_junio\\_2007.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/SPNS_Informe_junio_2007.pdf).
2. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Vigilancia epidemiológica del VIH en España, valoración de los nuevos diagnósticos de VIH en España a partir de los sistemas de notificación de casos de las CCAA, periodo 2003-2006 [actualizado 30 junio 2007; citado 10 marzo 2008]. Disponible en: [http://www.isciii.es/htdocs/pdf/nuevos\\_diagnosticos\\_ccaa.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/pdf/nuevos_diagnosticos_ccaa.pdf).
3. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA*. 1999;281:901-7.
4. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 2001;161:441-6.
5. Neuzil KM, Coffey CS, Mitchel EF, et al. Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:304-7.
6. Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la ponencia de programas y registro de vacunaciones. 2004; actualizado 29-09-2004. Vacunaciones en adultos: recomendaciones 2004. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2007;56:1-54.
8. Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA, et al. The influence of HIV infection on antibody responses to a two dose regimen of influenza vaccine. *JAMA*. 1989;262:779-83.
9. Atashili J, Kalilani L, Adimora AA. Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2006;6:138.

10. Rosok B, Volstersvik P, Bjerknes R, et al. Dynamics of HIV-1 replication following influenza vaccination of HIV individuals. *Clin Exp Immunol.* 1996; 104:203–7.
11. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS.* 2002;16:537–42.
12. Gutiérrez F, Maestre A, Ramos JM, et al. Vacuna antigripal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con inmunodepresión grave. Efecto sobre los linfocitos CD4 y sobre la carga viral plasmática. *Med Clin (Barc).* 2001;117:410–2.
13. Skiest DJ, Machala T. Comparison of the effects of acute influenza infection and influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J Clin Virol.* 2003;26:307–15.
14. Staprans SI, Hamilton BL, Follansbee SE, et al. Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals. *J Exp Med.* 1995;182: 1727–37.
15. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. Human immunodeficiency virus-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. *Blood.* 1995;86:1082–9.
16. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H, et al. The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 1996;174:1332–6.
17. Tasker SA, O'Brien WA, Treanor JJ, et al. Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults: a double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine.* 1998;16: 1039–42.
18. Fuller JD, Craven DE, Steger KA, et al. Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response. *Clin Infect Dis.* 1999;28:541–7.
19. Gunthard HF, Wong JK, Spina CA, et al. Effect of influenza vaccination on viral replication and immune response in persons infected with human immunodeficiency virus receiving potent antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2000;181: 522–31.
20. Zanetti AR, Amendola A, Besana S, et al. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. *Vaccine.* 2002;20 (Suppl 5):B29–32.
21. Iorio AM, Francisci D, Camilloni B, et al. Antibody responses and HIV-1 viral load in HIV-1 seropositive subjects immunised with either the MF59-adjuvated subunit vaccine during highly active antiretroviral therapy. *Vaccine.* 2003;21:3629–37.
22. Fowke KR, D'Amico R, Chernoff DN, et al. Immunologic and virologic evaluation after influenza vaccination of HIV-1-infected patients. *AIDS.* 1997; 11:1013–21.
23. Zuccotti GV, Sala D, Cucchi C, et al. Immunogenicity and safety of a virosomal influenza vaccine in HIV-infected children. *Acta Paediatr.* 2002;91:486–7.
24. Macías J, Pineda JA, Leal M, et al. HIV-1 plasma viremia not increased in patients receiving highly active antiretroviral therapy after influenza vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20:46–8.
25. Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS, the Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Investigators, et al. Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons. *AIDS.* 2000;14:2781–5.
26. Dybul M, Fauci A, Bartlett J, et al. Recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV: guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* 2002;51:1–55.
27. Taylor JMG, Fathey JL, Detels R, et al. CD4 percentage, CD4 number and CD4:CD8 ratio in HIV infection: which to choose and how to use. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1989;2:114–24.
28. Hughes MD, Stein DS, Gundacker HM, et al. Within-subject variation in CD4 lymphocyte count in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: implications for patient monitoring. *J Infect Dis.* 1994;169:28–36.
29. Castro K, Ward J, Slutsker L, et al. Recommendations and reports: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41:1–19.
30. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis.* 2007;44:441–6.
31. Sedaghat AR, Siliciano RF, Wilke CO. Low-level HIV-1 replication and the dynamics of the resting CD4+ T cell reservoir for HIV-1 in the setting of TAR. *BMC Infect Dis.* 2008;8:2.
32. Micheloud D, Berenguer J, Bellón JM, et al. Negative influence of age on CD4+ cell recovery after highly active antiretroviral therapy in naive HIV-1-infected patients with severe immunodeficiency. *J Infect.* 2008;56:130–6.