

Linfocitos TCD4+ y carga viral en pacientes con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral

CD4 + T lymphocytes and viral load in patients with AIDS debut receiving antiretroviral therapy

Dra. Daymé Hernández Requejo, Dr. Jorge Pérez Ávila, DrC. Adriana Carr Pérez

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el debut de sida es una forma de presentación de la enfermedad causada por VIH que se caracteriza por alteración del estado general del paciente, síndrome de desgaste, aparición de graves infecciones oportunistas, neoplasias y alteraciones neurológicas.

Métodos: se estudió el comportamiento de los niveles de linfocitos T CD4+ y de carga viral en pacientes con debut de sida y terapia antirretroviral, al inicio y un año después del tratamiento. Se estudiaron 55 pacientes los cuales tuvieron al inicio del tratamiento conteos de linfocitos TCD4+ inferiores a 200cel/ μ L y carga viral elevada.

Resultados: después de un año de terapia, los valores de linfocitos T CD4+ aumentaron por encima de 200 cel/ μ L y la carga viral disminuyó a niveles no detectables en los pacientes estudiados.

Conclusiones: los resultados de esta investigación confirman los beneficios del tratamiento antirretroviral particularmente para los pacientes con debut de sida.

Palabras claves VIH/sida, carga viral, linfocitos T CD4, tratamiento antirretroviral.

ABSTRACT

Introduction: the AIDS premiere is a form of presentation of the illness caused by HIV that is characterized by alteration of the patient's general state, waste syndrome, appearance of serious opportunists infections, neoplasia and neurological alterations.

Methods: the behavior of the CD4+ T lymphocytes levels were studied and of viral

load in patient with AIDS premiere and antiretroviral therapy, to the beginning and one year after the treatment. 55 patients those were studied which had to the beginning of the treatment CD4+ T lymphocytes counts less to 200cel/ μ L and high viral load.

Results: after a year of therapy, the values of CD4+ T cells recovered and the viral load diminished at non detecting levels in the evaluated patients.

Conclusions: the results of this study confirm the benefits of antiretroviral therapy, particularly for patient with AIDS premiere.

Keywords: HIV/aids, antiretroviruses treatment HAART therapy, T CD4+ lymphocytes, viral load.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), con más de 33 millones de personas infectadas, constituye un problema de salud mundial.^{1,2} El VIH induce un proceso progresivo y crónico con un espectro enorme de manifestaciones y complicaciones, que va desde la infección primaria hasta infecciones oportunistas, tumores y desgaste.^{3,4} Las manifestaciones clínicas de sida se caracterizan por niveles de células T CD4+ menores de 200 cel/ μ L y la presencia de enfermedades marcadoras. Cuando estas manifestaciones clínicas se presentan como inicio de la infección en personas sin serologías VIH anteriores, los individuos se clasifican como debut de sida.⁵ Esta forma de presentación de la enfermedad, se caracteriza por una profunda alteración del estado general del paciente, síndrome de desgaste, graves infecciones oportunistas, neoplasias y alteraciones neurológicas. Algunas personas evolucionan de forma más desfavorable, presentando mayores complicaciones y una tasa de mortalidad más alta que los progresores típicos.^{6,7} El pronóstico es variable en cuanto a supervivencia, la cual está influenciada por la edad, la vía de transmisión y la forma de presentación.⁸ El tratamiento con antirretrovirales ha aumentado la esperanza de vida de estos pacientes.⁹ Se han realizado investigaciones para conocer el impacto y la magnitud del debut de sida en el curso de la epidemia.⁵ Este estudio se enmarca en esta temática y nos proponemos conocer el estado inmunológico y virológico de personas con debut de sida que reciben terapia antirretroviral.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo de corte transversal. El universo de estudio estuvo conformado por pacientes VIH/sida del servicio de Medicina del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La muestra se seleccionó teniendo en cuenta los sujetos que fueron tratados con antirretrovirales, quedó conformada por 55 pacientes VIH/sida. Se realizó la detección de los niveles de linfocitos T CD4+ por citometría de flujo,¹⁰ y de carga viral plasmática por el método NucliSens HIV-1 QT.¹¹ Los datos se recogieron en una base de datos en Excel y se les aplicó el procesamiento estadístico mediante el paquete SPSS versión 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se calcularon medias, desviación estándar e intervalo de confianza.

RESULTADOS

De los casos estudiados 90,9 % correspondía al sexo masculino y 9,1 % al sexo femenino. Con un predominio de edades entre 35 y 49 años, seguido de los mayores de 50 años con 52,7 % y 30,9 %, respectivamente. El 78,2 % eran de piel blanca, con orientación sexual con predominio homobisexual (80,0 %). Los valores medios de linfocitos T CD4+ y carga viral al inicio del estudio fueron 124 cel/ μ L y 522 327cp/ μ L, respectivamente, como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con debut de sida

Variables	n=55	
	N	%
Edad al diagnóstico (años):		
15-24	3	5,4
25-34	6	10,9
35-49	29	52,7
>50	17	30,9
Genero:		
Femenino	5	9,1
Masculino	50	90,9
Color de la piel:		
Blanco	43	78,2
Mestizo	5	9,1
Negro	7	12,7
Orientación sexual:		
Homobisexual	44	80,0
Heterosexual	6	10,9
Sin identificar	5	9,1
Variables:		Media y desv. estándar
Conteo inicial de linfocitos T CD4+	55	124 \pm 132
Carga viral inicial	42	522 327 \pm 948 167

Del total de pacientes estudiados recibieron tratamiento antirretroviral con 3TC, d4T y Nevirapine 56 % y con 3TC, AZT y Nevirapine 44 %.

La media de linfocitos T CD4+ antes de iniciar el tratamiento antirretroviral fue 124 cel/ μ L. un año después de iniciado el tratamiento, la media de linfocitos T CD4+ fue 262 cel/ μ L, como se aprecia en la tabla 2.

Tabla 2. Comparación de medias de linfocitos T CD4+ en pacientes con debut de sida al inicio y un año después de iniciado el tratamiento antirretroviral

Media (cel/ μ L)		Intervalo de confianza al 95% para la diferencia de las medias	Valor de p
antes	después		
N= 55	N= 40		
124	262	93-190	0,000

La tabla 3 muestra que 34,6 % de los pacientes con debut de sida tuvieron linfocitos T CD4+ por debajo de 50 cel/ μ L, un año después de iniciado el tratamiento antirretroviral, 70,0 % de los pacientes tuvo niveles de linfocitos T CD4+ por encima de 200 cel/ μ L, mientras que sólo 5 % de los enfermos mantuvo niveles celulares por debajo de 50 cel/ μ L.

Tabla 3. Comportamiento de los linfocitos T CD4+ en individuos con debut de sida al inicio y un año después de iniciado el tratamiento antirretroviral

Células CD4+ Tratamiento	Al inicio del tratamiento		Después del tratamiento	
	N	%	N	%
< 50 cél/ μ L	19	34,6	2	5,0
50-200 cél/ μ L	25	45,5	10	25,0
> 200 cél/ μ L	11	19,9	28	70,0
Total de casos	55	100	40	100

*p=0.000

La figura 1 muestra 67 % de aumento de linfocitos T CD4+ con el uso del 3TC, d4T y Nevirapine.

La carga viral media antes de iniciar el tratamiento antirretroviral fue 522 327cp/ μ L y un año después de iniciado el tratamiento fue 60 452 cp/ μ L, como se muestra en la tabla 4.

En la tabla 5 se observa que 64,7 % de los pacientes presentaron valores de carga viral por encima de 55 000 cp/ μ L al iniciar el tratamiento antirretroviral y al año del tratamiento 58,8 % presento carga viral no detectable. Los datos se muestran para los 17 pacientes a los que se les determinó carga viral.

La figura 2 muestra los datos para los 17 pacientes a los que se les determinó carga viral. Se apreció 52 % de disminución de carga viral con el empleo de 3TC, d4T y Nevirapine.

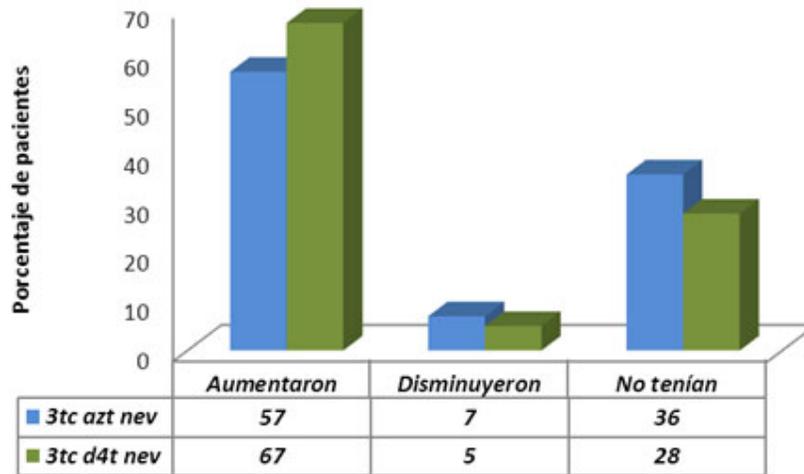


Fig. 1. Comportamiento de linfocitos T CD4+ en pacientes con debut de sida al año de tratamiento antirretroviral.

Tabla 4. Comparación de medias de carga viral en pacientes con debut de sida al inicio y un año después de iniciado el tratamiento antirretroviral

Media (cp/ μ L)		Intervalo de confianza al 95% para la diferencia de las medias	Valor de p
antes	después		
N= 42	N= 17		
522 327,16	60 452	817 373 - 145 215	0,008

Tabla 5. Comportamiento de la carga viral de 55 pacientes con debut de sida al inicio y un año después de iniciado el tratamiento antirretroviral

Carga viral	Antes del tratamiento		Después del tratamiento	
	N	%	N	%
No detectable	2	11,8	10	58,8
500-55000 cp/ μ L	4	23,5	5	29,4
> 55000 cp/ μ L	11	64,7	2	11,7
Total de casos	17	100	17	100

*p=0.0046

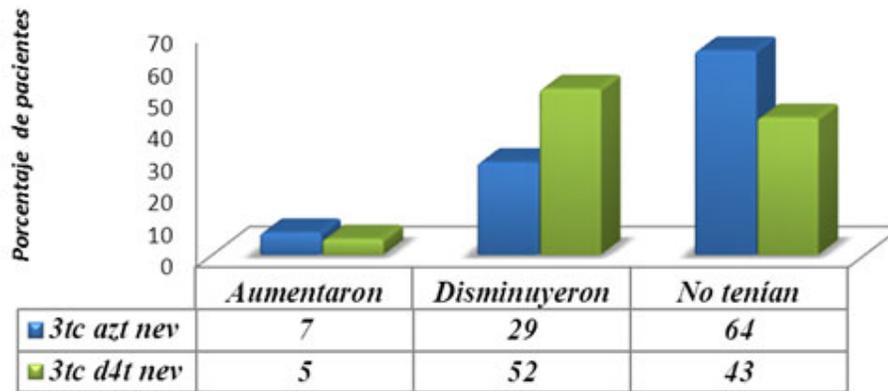


Fig. 2. Comportamiento de la carga viral en pacientes con debut de sida al año de tratamiento antirretroviral.

DISCUSION

La pandemia del VIH en Cuba ha afectado predominantemente al sexo masculino; desde el inicio de la epidemia hasta el año 2013, de un total de 19 781 seropositivos al VIH, el 81 % eran hombres.¹² Estudios realizados en Cuba y en otros países reflejan la mayor frecuencia de infección con VIH en varones y como principal grupo en riesgo los hombres que tienen sexo con otros hombres. La mayor frecuencia de varones con VIH está relacionada con múltiples factores como el comportamiento sexual más riesgoso por lo traumático de las relaciones sexuales anales y la mayor vascularización de los tejidos del recto.¹³ En cuanto a la edad predominaron los pacientes de 35 a 49 años seguido de los mayores de 50 años. Estudios evidencian que la edad de diagnóstico de la infección por VIH está aumentando en el mundo desde hace algunos años debido a la supervivencia prolongada de los sujetos infectados y al envejecimiento de la población, lo que ha contribuido a un incremento de la incidencia de la infección con VIH y de sida en pacientes de edad avanzada.^{14,15}

Se utilizaron dos esquemas de tratamiento antirretroviral compuestos por dos inhibidores de la reverso transcriptasa análogos de nucleósidos y un inhibidor de dicha enzima no análogo de nucleósidos, que demostraron eficacia en disminución de carga viral y aumento del número de los linfocitos T CD4+,^{16,17} una ventaja adicional del tratamientos es que utiliza medicamentos genéricos de producción cubana.

El incremento medio del número de linfocitos T CD4+ al año de tratamiento fue de más de 250 cel/μL. Esto coincide con lo planteado por la OMS en las guías de laboratorio para el conteo de linfocitos T CD4+ en el contexto de pacientes VIH/sida donde se enuncia que el incremento típico del conteo de linfocitos T CD4+ en pacientes con triterapia es de 50-100 cel/μL por año; de ahí en adelante aumenta hasta alcanzar un determinado umbral.¹⁸ La cinética de la restauración inmunológica es un proceso complejo, en el cual interactúan varios factores, entre estos se destacan la replicación viral residual, el tiempo de infección, la alteración de la función tímica, el estado de los linfonodos, la edad, la activación de células T, la apoptosis y la coinfección con otros virus.¹⁹ Sasson y colaboradores²⁰ han propuesto la hipótesis de que la inmunodeficiencia avanzada limita la recuperación de los linfocitos TCD4+, y que la cinética de estas células antes de iniciar la TARGA puede predecir esta recuperación.

En este estudio las 19 personas con debut de sida que tenían sus linfocitos T CD4+ por debajo de 50 cel/ μ L, antes de comenzar la terapia antirretroviral, tuvieron una recuperación inmunológica después del tratamiento. Esto es muy importante pues se conoce que la recuperación inmunológica es más lenta y más difícil en las personas con debut de sida, cuyos linfocitos T CD4+ están afectados cuantitativa y cualitativamente.^{21,22} Un estudio de Camerún obtuvo que la mitad de los pacientes alcanzaron un conteo absoluto de linfocitos T CD4+ de 230 cel/ μ L después de 24 semanas de tratamiento.^{23,24} En esta investigación se observó el mayor aumento de linfocitos T CD4+ en las personas tratadas con 3TC, d4T y Nevirapine. Varios estudios con pacientes vírgenes al tratamiento usando esta triterapia encontraron recuperación inmunológica y reducción de la carga viral.^{19,20,21} Otros autores por el contrario informan que esquemas con Nevirapine no son significativamente superiores a otros en cuanto a la mejoría inmunológica de los pacientes tratados.^{25, 26}

A pesar de que al año de tratamiento solamente se pudieron evaluar 17 pacientes, por la no disponibilidad del reactivo para determinar carga viral, se observó en este grupo de personas un descenso medio de carga viral al año de tratamiento que coincide con lo planteado en la literatura consultada.^{21,25,26}

Al inicio del estudio más de la mitad de los pacientes tenían una marcada replicación viral, luego de un año de tratamiento la carga viral disminuyó. Está descrito por Pérez¹⁶ y Mc Arthur,²⁷ que en las personas con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral la carga viral disminuye más de dos magnitudes logarítmicas, disminución que debe mantenerse por más de un año y que esto debe comenzar a ocurrir a partir de los dos meses de tratamiento. Según estos autores, la carga viral tuvo una marcada disminución con el uso del 3TC, d4T y Nevirapine. Esta modalidad terapéutica resulta eficaz para mantener la reducción de la carga viral, mejorar la recuperación del sistema inmunológico y alargar el período de progresión de la enfermedad; siempre que el enfermo mantenga una buena adherencia al tratamiento.^{28, 29}

Con este estudio podemos concluir que los pacientes con debut de sida un año después de iniciado el tratamiento antirretroviral presentaron recuperación de los linfocitos T CD4+ y disminución de los valores de carga viral. Estos resultados son indicativos del control virológico e inmunológico que desarrollan en los pacientes las terapias antirretrovirales utilizadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Curran JW, Jaffe HW, Ardí AM, Morgan WM, Selik RM, Dondero TJ. Epidemiology of HIV infection and AIDS in the United States. *Science*. 2008; 239:610-616.
2. Kilmarx PH. Global epidemiology of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011; 4:240-246.
3. Weiss RA. Special anniversary review: twenty-five years of human immunodeficiency virus research: successes and challenges. *Clin Exp Immunol*. 2008; 152: 201-210.
4. Mayer K, Pizer HF, Venkatesh KK. The social ecology of HIV/AIDS. *Med Clin North Am*. 2008; 92: 1363-1375.
5. Oropesa L, Sánchez L, Berdasquera D, Gala A, Pérez J, Lantero MI. Debut clínico de Sida en Cuba. *Rev Cubana Med Trop*. 2007; 59(2): 127-133.

6. Castilla J, Sobrino P, Fuente L, Noguer I, Guerra L, Parras F. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. *AIDS*. 2002;16:1945-1951.
7. Ochoa R, Rojo N. Investigaciones sobre VIH en el contexto de la salud pública cubana. La Habana: Centro Nacional de Prevención de las ITS-VIH/sida; 2006:15-24.
8. Esteban RJ. Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos. *AIDS*. 2004;16:1945-1951.
9. Klatt EC. Pathology of AIDS. Versión 22. Mercer University School of Medicine, *Savannah* 2011:44-56.
10. Catálogo Software Flor Cytometry. Disponible en: <http://www.bdbiosciences.com/flowcytometry/>. [Consultado: junio 2013].
11. Catalogo NucliSENS® easyMAG®. URL disponible en: <http://www.biomereux.com.ar>. [Consultado: junio 2013].
12. Anuario Estadístico de Salud en Cuba. 2013. Disponible en: <http://www.infomed.sld.cu/servicios/estadistica>. [Consultado: febrero 2014].
13. Cansio I, Sánchez J, Reymond V, López VJ. Información Básica sobre la atención integral a personas viviendo con VIH/sida. La Habana: Editorial Lazo Adentro, 2006.
14. Redi R, Calza L. HIV infection and AIDS in advanced age. Epidemiological and clinical issues, therapeutic and management problems. *Infez Med*. 2004;12(3):152-73.
15. Health Protection Agency. HIV in the United Kingdom: 2011 Report. London: Health Protection Services, Colindale. November 2011.
16. Pérez J, Pérez D, González I, Díaz M, Millán JC, Orta M. Pautas cubanas para el tratamiento antirretroviral en los pacientes con VIH/sida. La Habana, Cuba 2004.
17. ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*. 2007;21:1185-1197.
18. World Health Organization. Antiretroviral therapy. 2007. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/treatment/en>. [Consultado: abril, 2013].
19. Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, Perrin L, Opravil M. Characteristics, determinans, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to < 500 cells/ul in HIV type 1- infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;41:361-372.
20. Sasson SC, Kelleher AD, Cooper DA. The modern ART of HIV infection management: towards a tailored approach to maximize CD4 T cell reconstitution. *Clin Infect Dis*. 2005;41:373-375.
21. Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Millar S, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine,efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Rev The Lancet*. 2004;363(4):1253-63.

22. Gwenda V, Mike S, Hermione L, Vas N, Diane MG, Gillian D, Colin B, Ed Wilkins, Sam Walters and Gareth Tudor-Williams. Nevirapine use in HIVinfected children. *AIDS*. 2003;17(11):1639-1647.
23. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, Nkoué N, Bourgeois A, Calmy A, Lactuock B, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *Lancet*. 2004 Jul 3-9; 364(9428):29-34.
24. Amin J, Moore A, Carr A, frec. M. A, Law M, Emery S, cooper D.A et al. Combined Analysis of Two-Year Follow-Up from Two Open-Label Randomized Trials Comparing Efficacy of Three Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Backbones for Previously Untreated HIV-1 Infection: Oz Combo 1 and 2. *HIV Clin Trials*. 2003; 4 (4):252-261.
25. Monforte A, Lepri A, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. *AIDS* 2000;14:499-507.
26. Dorrucchi M, Pezzotti P, Grisorio B, et al. Time to discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy regimen: a comparison between protease inhibitor and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor containing regimen. *AIDS*. 2011;15:1733-36.
27. MacArthur RD, et.al. Comparison of prognostic significance of latest CD4 cell count and HIV RNA levels in patients with advanced HIV infection on highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2005; 6:127-135.
28. Ruibal-Brunet I, Cuevas MT, Díaz-Torres H, Villahermosa ML, Noa-Romero E, Vázquez de Parga E, et al. Genotypic resistance mutations to antiretroviral drugs in HIV-1B and non-B subtypes from Cuba. *Pam Am J Public Health*. 2001;10(39):174-9.
29. Pérez J, Ortega LM. Pautas para el manejo de la infección por VIH/sida. La Habana: Cuba 2012.

Recibido: 3 de febrero de 2014.

Aprobado: 10 de marzo de 2014.

Dra. Daymé Hernández Requejo. Especialista de I grado en Inmunología. Máster en Bioquímica. Asistente. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba. Correo electrónico: dayme@ipk.sld.cu