

## ARTÍCULOS ORIGINALES

LABORATORIO DE INVESTIGACIONES DEL SIDA (LISIDA)  
SANATORIO DE SANTIAGO DE LAS VEGAS (SSV)  
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ" (IPK)

### Antigenemia P24: correlación con algunos aspectos clínicos y epidemiológicos en 100 individuos cubanos infectados por VIH-1

*Dr. Héctor Manuel Díaz Torres,<sup>1</sup> Dra. María de los Ángeles Ribas Antúnez,<sup>2</sup> Dra. Ana Luisa Lubián Caballero,<sup>3</sup> Dr. José Joanes Fiol<sup>4</sup> y Lic. María Elena Ricardo Fonseca<sup>5</sup>*

#### RESUMEN

A partir de 130 personas con infección por VIH-1 confirmada mediante serología se realizó una selección no probabilística de un grupo de 100 pacientes cubanos en diferentes estadios de la infección según la clasificación de los Centros para el Control de Enfermedades revisada en 1987. En cada caso se obtuvo información clínica y epidemiológica y se tomó muestra de sangre periférica para detección de antígeno p24 del VIH-1. Se correlacionó la frecuencia de detección y la concentración de la antigenemia p24 con los datos clínicos y epidemiológicos disponibles. Esta última resultó significativamente más frecuente en los pacientes con SIDA. No se observó diferencia, entre el tipo de enfermedades oportunistas diagnosticadas en el grupo de pacientes con antígeno p24 detectable y el grupo que resultó antígeno negativo; aunque en el grupo con antigenemia a concentraciones superiores a 100 pg/mL se diagnosticó con mayor frecuencia más de una enfermedad indicadora de SIDA simultáneamente. El antecedente de contacto sexual con varias personas antes infectadas con el VIH resultó significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con antigenemia y se relacionó con menor intervalo de tiempo desde la fecha probable de contagio hasta la fecha de clasificación como enfermo de SIDA. Estos resultados se compararon con información de la literatura revisada.

**DeCS:** VIH; SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/diagnóstico; SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/epidemiología; SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/inmunología; INFECCIONES OPORTUNISTAS RELACIONADAS CON SIDA; PROGRESION DE ENFERMEDAD; PROTEINA P24 DEL NUCLEO DEL VIH; ANTIGENOS VIH; SERODIAGNOSTICO DEL SIDA; CUBA.

En la actualidad se sabe que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) produce una enfermedad continua y progresiva que se correlaciona con el estado inmunológico del paciente, la respuesta serológica de anticuerpos y la aparición de antigenemia p24 en estadios avanzados.

El antígeno p24 es la proteína de 24 kDa del núcleo viral y procede de la división proteolítica, por acción de la proteasa viral, de la proteína precursora de 55 kD codificada por el gen *gag*. La respuesta de anticuerpos contra este antígeno (Ac anti-p24) se demostró por primera vez mediante radioinmunoprecipitación (RIPA), al ser

<sup>1</sup> Máster en Infectología. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Investigador Auxiliar. LISIDA.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Microbiología. Investigadora Auxiliar. IPK.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Epidemiología. Investigadora Agregada. LISIDA.

<sup>4</sup> Especialista de I Grado en Epidemiología. SSV.

<sup>5</sup> Licenciada en Enfermería. Aspirante a Investigadora. IPK.

la proteína de 24 kDa el antígeno inmunodominante del aislamiento viral reportado en el primer artículo científico que describe la infección por VIH-1.<sup>1</sup>

En el suero o plasma de los individuos infectados pueden detectarse concentraciones de Ag p24 medidas en picogramos (pg) mediante sistemas comerciales de ELISA. La sensibilidad de estos sistemas para la detección del antígeno depende de la afinidad de los anticuerpos fijados en la fase sólida, para la detección y captura de los antígenos p24 presentes en el suero de los individuos infectados, con los que forma complejos antígeno-anticuerpo.<sup>2</sup> Luego de la exposición al VIH se desarrolla una rápida replicación viral entre la segunda y cuarta semanas, con una gran carga antigénica representada por altos niveles de Ag p24.<sup>2,3</sup>

En presencia de niveles elevados de antigenemia p24 y antes o durante la aparición de anticuerpos contra el antígeno p24 y contra las glicoproteínas (gp) de envoltura viral (gp 160, gp 120, gp 41), codificadas por el gen de envoltura (*env*), un grupo variable de pacientes desarrollan un autolimitado complejo de síntomas llamado *síndrome retroviral agudo o retrovirosis aguda*, que refleja el tropismo linfopático y neuropático del virus.<sup>4</sup>

Varias manifestaciones clínicas se han identificado como predictoras de que la enfermedad está en progreso, entre estas las más señaladas son la candidiasis oral, la fiebre persistente, la diarrea inexplicable y la pérdida involuntaria de peso.<sup>5</sup> La leucoplasia pilosa oral también se ha asociado con el desarrollo posterior de SIDA; un análisis de sobrevivencia ha mostrado que la probabilidad de desarrollar SIDA aumenta, desde 48 % al mes decimosexto a 83 % al mes trigésimo primero del diagnóstico de esta afección oral.<sup>6</sup> Sin embargo, las manifestaciones clínicas no constituyen buenos marcadores de progresión porque aparecen tardíamente en el desarrollo de la infección por VIH, cuando el compromiso inmunológico ya se ha establecido.<sup>4</sup> Por lo tanto, es muy importante identificar marcadores de laboratorio que tengan capacidad para predecir la progresión clínica de la infección durante el estadio asintomático y puedan usarse independientemente de la clínica como marcadores sustitutos, uno de

estos es la detección del antígeno p24 (Ag p24).<sup>5</sup>

Estudios longitudinales prospectivos han demostrado que la presencia de antigenemia p24 está asociada con la progresión de la infección por VIH y SIDA y es un indicador de pronóstico desfavorable.<sup>5,7</sup> El antígeno p24 no es detectable en el suero de la mayoría de los individuos seropositivos en el período de latencia clínica,<sup>8</sup> por lo que su aparición en individuos que comenzaron a recibir terapéutica antirretroviral cuando se encontraban asintomáticos y sin antigenemia detectable, indica que la terapéutica antirretroviral ha fallado. Los sistemas de ELISA para la detección del Ag p24 se han usado repetidamente en el monitoreo de la terapéutica antirretroviral.<sup>9</sup> Las variaciones de los niveles de antigenemia, expresada como concentración del antígeno en pg/mL constituye también un marcador de la replicación del VIH.<sup>10</sup>

Se han observado diferencias en la prevalencia de antigenemia entre poblaciones de distintas regiones geográficas, también se han señalado otras condiciones y circunstancias que pudieran modificar la presencia de la antigenemia detectable, como son la edad y la raza del paciente y las infecciones concomitantes;<sup>11,12</sup> por lo que los autores de este trabajo consideraron de interés conocer el comportamiento de este marcador sustitutivo virológico, en correlación con las características clínicas y algunos datos epidemiológicos en un grupo de pacientes cubanos infectados por el VIH-1.

## MÉTODOS

A partir de 130 individuos con infección por VIH-1, serológicamente confirmada en el Laboratorio de Referencia Nacional de SIDA (LRN), se realizó una selección no probabilística de un grupo de 100 pacientes atendidos en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), en diferentes estadios de la infección por VIH-1 según la clasificación clínica de los Centros para el Control de Enfermedades revisada en 1987.<sup>13</sup> En cada caso, previo consentimiento del paciente, se obtuvo una muestra de sangre venosa periférica que fue trasladada en condiciones de refrigeración para realizar determinación de antigenemia p24.

Se obtuvo información clínica y epidemiológica de varias fuentes: interrogatorio y examen físico

en la fecha de la toma de la muestra, historia clínica confeccionada en el IPK, cooperación de médicos de asistencia y personal de enfermería y base de datos del departamento de Epidemiología del Sanatorio de Santiago de Las Vegas. En el análisis epidemiológico se consideró la cantidad de individuos previamente infectados por el VIH con los que la persona incluida en el estudio mantuvo contactos sexuales.

La determinación de la antigenemia p24 se realizó en paralelo, de alícuotas de la misma muestra almacenadas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis, en 2 laboratorios independientes: Laboratorio Diagnóstico del Departamento de Virología del IPK y Laboratorio de Diagnóstico del Laboratorio de Referencia Nacional de SIDA (LRN). Una muestra se consideró positiva de antigenemia p24 cuando resultó reactiva y esta reactividad fue confirmada en ambos laboratorios.

Para la detección del antígeno p24 se empleó el sistema microelisa DAVIH Ag p24 (Laboratorios DAVIH, La Habana, Cuba), que permite la detección cualitativa y semicuantitativa del antígeno p24 en sobrenadante de cultivo celular, suero o plasma humano. El principio del sistema está basado en un ELISA *sandwich*; los pocillos de la placa están recubiertos con anticuerpos monoclonales de ratón contra el Ag p24 del VIH-1, sobre los cuales se adicionan los controles y los sueros problemas. Si las muestras contienen Ag, estos se unen a los Ac de la fase sólida para formar inmunocomplejos. Después se añade un policlonal humano anti-p24 conjugado con peroxidasa que se une a los inmunocomplejos previamente formados. El revelado se hace con el sustrato cromogénico tetrametilbencidina (TMB) y se detiene la reacción con ácido sulfúrico 4 molar. Se necesitan 180 mL de suero para cada determinación cualitativa o semicuantitativa. Se usó el *software* p24 Calc para el cálculo de los resultados.

Las muestras que resultaron positivas fueron confirmadas mediante el sistema de neutralización de antígeno p24 del VIH-1 (DAVIH Ag p24 RN), que se ofrece en el propio estuche del microelisa DAVIH Ag p24. El principio de la prueba está basado en una reacción de neutralización. El reactivo neutralizante y el suero control negativo son incubados con la muestra reactiva de forma independiente en el sistema; los anticuerpos

específicos a la p24 del reactivo neutralizante reaccionan con la proteína presente en la muestra e impiden que esta se una a los anticuerpos fijados a la fase sólida. Como consecuencia de esto se obtiene una reducción de la absorbancia al ser comparada esta con la muestra incubada con el reactivo control. Una muestra se consideró positiva, si la reducción de la absorbancia resultó mayor o igual que 50 % cuando se comparó con la muestra no neutralizada. La lectura de la placa se realizó en un lector de ELISA MRX Dynatech a 450 nm. El sistema ELISA DAVIH Ag p24 permite detectar concentraciones de Ag p24 inferiores a  $16\text{ pg}/\mu\text{L}$ .

En todos los casos los resultados de laboratorio se conocieron después de completar la información clínica y epidemiológica necesaria.

La información recogida en formularios individuales se introdujo en el programa. Epi Info 5 con el que estratificaron los datos, se hallaron porcentajes y medias y se hizo el análisis univariado. Para la comparación de 2 medias y proporciones se usaron los estadígrafos Z y t. Para comparar grupos según diferentes variables se empleó el estadígrafo no paramétrico chi cuadrado con las correcciones de Mantel-Haenzel o de Yates cuando fue necesario. También se usó la prueba exacta de Fischer. El diseño del trabajo corresponde a un estudio de corte transversal o prevalencia.

## RESULTADOS

La tabla 1 muestra que la prevalencia de antigenemia p24 en los pacientes con SIDA (68 %) resultó significativamente mayor que la prevalencia

**TABLA 1.** Detección de antigenemia p24 según clasificación clínica en 100 pacientes infectados por VIH-1

Grupo clínico		Ag p24 +	(%)	Ag p24 -	(%)
SIDA	n = 37	25	(68)	12	(32)
IV C2	n = 31	3	(9,7)	28	(90,3)
III	n = 4	-	-	4	(100)
II	n = 28	4	(14)	24	(86)
Totales	n = 100	32		68	

Ag = Antígeno

SIDA vs. Grupo II,  $p < 10^{-7}$

SIDA vs. Grupos IVC2, III y II,  $p < 10^{-7}$

de antigenemia p24 en el resto de los grupos estudiados.

En la tabla 2 se puede apreciar que las enfermedades indicadoras de SIDA más frecuentes en pacientes con antigenemia detectable resultaron ser también las más frecuentes en los pacientes sin antigenemia. Sin embargo, entre los pacientes con SIDA y Ag p24 detectable (n = 25) se encontraron 10 individuos con 2 infecciones mayores indicadoras de SIDA diagnosticadas simultáneamente, mientras que esta condición clínica no se presentó en pacientes con SIDA sin antigenemia ( $p < 0,05$ ). De los 10 individuos mencionados, 7 presentaron concentraciones de Ag p24 por encima de 100 pg/mL. También se encontraron concentraciones de Ag p24 mayores que 100 pg/mL en 6 pacientes con una sola enfermedad indicadora de SIDA, lo que hace un total de 13 individuos con altas concentraciones de antígeno p24, 7 de ellos con 2 infecciones mayores diagnosticadas simultáneamente (7/13, 54 %); mientras que entre los pacientes con antigenemia detectable a concentraciones inferiores a 100 pg/mL, solo se clasificaron 3 con 2 enfermedades indicadoras de SIDA diagnosticadas simultáneamente (3/19, 16 %),  $p < 0,05$ .

En la tabla 3 se presentan las características epidemiológicas de los pacientes, agrupados según la presencia o ausencia de Ag p24 en el suero. La edad promedio no mostró diferencia significativa entre los 2 grupos ni en comparación con la de los

100 pacientes incluidos en el estudio, que fue de 30,7 años.

Se observó predominio del sexo masculino en el grupo con antigenemia; pero este sexo también resultó predominante en el grupo sin antigenemia y constituyó 73 % de los individuos seleccionados. La distribución de las personas según la raza y presencia o ausencia de antigenemia p24 no mostró diferencia significativa.

La conducta homobisexual se observó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con antigenemia (62,5 %) y el contagio fuera de Cuba fue discretamente más frecuente en las personas sin antigenemia; pero en ningún caso estas diferencias resultaron significativas.

El antecedente de contactos sexuales con más de un individuo antes infectado por el VIH resultó significativamente más frecuente en pacientes con antigenemia ( $p = 0,006$ ).

El tiempo promedio desde la fecha probable de contagio (EPC) hasta la fecha de la toma de la muestra para detección de Ag p24 y hasta el diagnóstico de alguna enfermedad indicadora de SIDA resultó ser 18,4 y 16,8 meses menor, respectivamente, en el grupo con antigenemia en comparación con los pacientes sin Ag p24 detectable, aunque la diferencia de las medias no fue estadísticamente significativa.

El antecedente de contactos sexuales con más de un individuo previamente infectado por el VIH, se relacionó con menor intervalo de tiempo desde

**TABLA 2.** Distribución de las enfermedades indicadoras de SIDA según la detección de antígeno p24

Enfermedades indicadoras	SIDA Ag + (n = 25)* (Enfermedades indicadoras: 35)	SIDA Ag - (n = 12) (Enfermedades indicadoras: 12)
Neurotoxoplasmosis	8	4
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	4	3
Criptosporidiosis	4	2
Tuberculosis pulmonar	3	1
Herpes simple mucocutáneo crónico	4	1
Citomegalovirus diseminada	3	-
Infección por <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	3	-
Candidiasis orofaríngea	3	-
Síndrome de adelgazamiento	2	-
Retinitis por citomegalovirus	1	-
Infección del SNC por <i>Cryptococcus neoformans</i>	-	1

\* 10/25 (40 %) presentaron 2 enfermedades indicadoras de SIDA diagnosticadas simultáneamente.

**TABLA 3.** Comportamiento de algunas variables epidemiológicas de acuerdo con la detección de antigenemia p24

	Variable	Ag + (n = 32)	Ag - (n = 68)	Significación estadística
Edad	(promedio)	29,4	31,2	NS
Sexo	Masculino	26	47	
	Femenino	6	21	NS
Color de la piel	Blanca	25	43	
	Negra y mestiza	7	25	NS
Conducta sexual	Heterosexual	12	34	
	Homosexual	20	34	NS
Lugar de contagio	Cuba	28	55	
	Fuera de Cuba	4	13	NS
Estudio de contactos	Contacto sexual con un individuo infectado	17	54	
	Contacto sexual con más de un individuo infectado	15	14	p = 0,006
Tiempo desde FPC hasta fecha de estudio (media)		52 meses	70,4 meses	p = 0,05
Tiempo desde FPC hasta aparición del SIDA (media)		43,8 meses	60,6 meses	NS

FPC: Fecha probable de contagio, NS: no significativo.

la FPC hasta la fecha de clasificación como enfermo de SIDA: 16 de los 37 pacientes con SIDA incluidos en el estudio tenían este antecedente, en este subgrupo de 16 individuos el diagnóstico de enfermedades indicadoras de SIDA ocurrió con una media de 15,5 meses antes que el resto de los pacientes con SIDA. Los individuos con antigenemia y contactos sexuales con más de un individuo previamente infectado por el VIH desarrollaron SIDA con un promedio de 5,1 meses, antes que los pacientes con antigenemia que no tenían este antecedente y con un promedio de 27,2 meses antes en comparación con los que no tenían Ag p24, aunque estas diferencias no resultaron significativas.

## DISCUSIÓN

*Kenny* y otros<sup>14</sup> encontraron Ag p24 en el suero de 70 % de los pacientes con SIDA y solo en 4 % de los individuos seropositivos asintomáticos; sin embargo, la mayoría de los estudios señalan prevalencia de antigenemia p24 que varía entre 30 y 50 % en los pacientes con SIDA o complejo relacionado con el SIDA (CRS) y generalmente menor que 20 % en asintomáticos.<sup>8,15,16</sup>

El hecho de que la prevalencia de antigenemia p24 en los enfermos con SIDA de este estudio (68 %)

resultara más elevada que la observada por la mayoría de los autores, puede explicarse por las características clínicas de estos pacientes, que fueron hospitalizados por encontrarse en una etapa muy avanzada de la enfermedad, en la que puede esperarse aumento de la antigenemia. La mayor frecuencia de antigenemia en los individuos asintomáticos (14 %), en comparación con la frecuencia en los pacientes del grupo IVC2 (9,7 %) puede deberse a las características de la muestra seleccionada; los asintomáticos con antigenemia incluidos en el estudio son pacientes con diagnóstico reciente, en los que la presencia de Ag p24 en el suero puede estar relacionada con el período de seroconversión, durante el cual se reconocen intervalos variables con posibilidades para la detección de antigenemia.<sup>3,17,18</sup> Mientras que los clasificados en el grupo IVC2 son pacientes que solo han padecido alguna enfermedad oportunista menor, como candidiasis oral o leucoplasia pilosa oral, sin otras evidencias de enfermedad avanzada.

Se conocen métodos, que no se pudieron emplear en este estudio, para incrementar la detección de la antigenemia p24 en el suero o plasma. La hidrólisis ácida del suero desnaturaliza los anticuerpos anti-p24 nativos y facilita la detección de Ag p24 por los sistemas de ELISA,<sup>19</sup> el fraccionamiento alcohólico del plasma y la

precipitación de los inmunocomplejos con polietilenglicol concentran antígeno p24 y también facilitan su detección.<sup>20</sup> Estos estudios sugieren que en los pacientes infectados por el VIH el Ag p24 sérico se encuentra formando inmunocomplejos con los Ac anti-p24 y que el incremento de la detección de Ag p24 en los casos avanzados de la enfermedad puede atribuirse al aumento de la carga viral y a la disminución de los Ac anti-p24.<sup>21,22</sup> Otra forma de aumentar las posibilidades de detección de antigenemia es el estudio repetido de varias muestras tomadas secuencialmente, durante el seguimiento de los pacientes. En estudios longitudinales se ha considerado positivo al paciente que al menos una vez se le ha detectado y confirmado Ag p24 en el suero.<sup>8,11</sup> Aunque este estudio transversal, en el que solamente se contó con una muestra de suero tomada una única vez, la prevalencia de antigenemia encontrada no es inferior a la prevalencia reportada por la mayoría de los autores.

La presencia o ausencia de antigenemia se ha relacionado con distintas fases evolutivas de la enfermedad, no así el aumento en la concentración sérica de Ag p24, que no se ha correlacionado claramente con un aumento en la tasa de progresión clínica. Tampoco se han descrito diferencias en el espectro de enfermedades oportunistas entre pacientes con o sin Ag p24 detectable o entre pacientes con distintas concentraciones séricas del antígeno,<sup>8,11,23</sup> sin embargo, en el grupo de pacientes con SIDA incluido en este estudio, la presencia de más de una enfermedad indicadora diagnosticada simultáneamente resultó más frecuente en individuos con concentraciones séricas por encima de 100 pg/mL.

Aunque en estudios de cohortes se ha relacionado a la antigenemia detectable con mayor promedio de edad al momento de la seroconversión,<sup>11</sup> en los pacientes de este estudio no se observó diferencia significativa entre el promedio de edad del grupo con antigenemia en comparación con el grupo sin antigenemia.

No se encontró diferencia significativa entre grupos de individuos con diferente color de la piel en cuanto a frecuencia de antigenemia. Sin embargo, varios estudios han demostrado diferencias entre europeos y africanos en cuanto a la correlación de antigenemia y bajos títulos de

Ac anti-p24 con la progresión a SIDA. Se ha observado que en la población africana la antigenemia es poco frecuente en la enfermedad avanzada, mientras que la progresión a SIDA puede acompañarse de altos títulos de Ac anti-p24.<sup>24,25</sup> Aunque las razones de esta alta respuesta de anticuerpos en africanos no se han esclarecido, pudiera deberse a la naturaleza de los aislamientos virales de la región, con una mayor inmunogenicidad de las proteínas del núcleo o a condiciones propias del huésped con respuesta inmune particularmente más intensa.

Estos resultados se contraponen a la hipótesis de que la respuesta inmune contra el VIH puede desempeñar un papel protector contra el SIDA; ya que los pacientes africanos, aún en presencia de altos títulos de Ac anti-p24, desarrollan iguales síntomas y progresan a SIDA de la misma manera que los pacientes occidentales.<sup>24,25</sup> Se han planteado factores raciales que determinan peculiaridades en la respuesta inmune para explicar esta diferencia; sin embargo, otros estudios diseñados para comparar poblaciones blanca y negra en Norteamérica han encontrado un comportamiento similar en la respuesta de anticuerpos y en la presencia de antigenemia en ambos grupos estudiados.<sup>12</sup> Como causa de menor prevalencia de antigenemia p24 en pacientes africanos con SIDA se ha sugerido una mayor afinidad de los Ac anti-p24 por el Ag p24,<sup>12</sup> pero otros estudios han demostrado que el predominio de anticuerpos con capacidad de unión es propio del período asintomático de la infección por VIH y que la falta de afinidad de estos anticuerpos se correlaciona con la progresión clínica.<sup>26</sup> También se sabe que la falta de anticuerpos no solo depende de la falta de producción de estos por las células mononucleares de sangre periférica o por formación de inmunocomplejos con el antígeno p24, sino que la presencia de anticuerpos también depende de la capacidad de producción de los órganos linfoides, porque se ha podido demostrar que el tejido linfóide también participa en la producción de estos anticuerpos.<sup>27</sup>

Por lo antes planteado se puede pensar que la causa de las diferencias en la respuesta de anticuerpos y la prevalencia de antigenemia entre pacientes africanos y occidentales no depende únicamente de la raza, sino que pudiera estar en

relación con otros factores propios de la región geográfica de procedencia, como son las características de las cepas de VIH, la presencia de cofactores implicados en la patogenia o la incidencia de determinadas infecciones oportunistas y que el comportamiento de la antigenemia p24 y los Ac anti-p24 de los africanos que viven en sus países de origen, no tiene que ser necesariamente igual a la descrita en individuos de raza negra que viven fuera de África, como se ha observado en los pacientes de piel negra o mestiza de este estudio.

Llama la atención que el antecedente de contactos sexuales con varias personas antes infectadas por el VIH resultó significativamente más frecuente en el grupo con antigenemia y que este grupo demoró menos tiempo desde la fecha probable de contagio (FPC) hasta el desarrollo de SIDA, por lo que se puede considerar la posibilidad de que la exposición a varias fuentes de infección, en este grupo particular de pacientes, haya influido en la patogenia y la historia natural de la infección.

Algunos estudios han encontrado asociación entre la antigenemia p24 detectable, la carga viral y la progresión clínica.<sup>10,28</sup> En un estudio anterior se observa una buena correlación entre los resultados del ELISA DAVIH Ag p24 y los niveles de carga viral plasmática en un grupo de pacientes cubanos.<sup>29</sup> La relación entre la antigenemia p24 y la tasa de progresión a SIDA puede explicarse por la caída más rápida del conteo de linfocitos CD4+ entre los pacientes con antigenemia, por lo que se han señalado que el efecto patológico principal del incremento de la carga viral parece ser la activación de la depleción progresiva del conteo de linfocitos CD4+.<sup>11</sup>

En Cuba todavía no se pueden realizar mediciones de carga viral por métodos de biología molecular a todos los pacientes de forma sistemática, por lo que los autores consideran importante contar con la posibilidad de emplear como marcador virológico un sistema de ELISA, para la detección cualitativa y semicuantitativa de las concentraciones séricas del antígeno p24 y estudiar su comportamiento en los pacientes cubanos.

## SUMMARY

A non-probabilistic selection of 100 Cuban patients at different stages of HIV infection, according to the revised classification of the Centers for Disease Control and Prevention of 1987, was made from a set of 130 persons with serologically-confirmed HIV infection. Clinical and epidemiological information about each case was collected and peripheral blood samples were taken to detect HIV-1 p24 antigen. The frequency of p24 antigenemia detection and concentration were correlated with available clinical and epidemiological data. P24 antigenemia was significantly more frequent in AIDS patients. No difference was found between the type of opportunistic diseases diagnosed in the group of patients with detectable p24 antigen and the group that was negative to antigen presence; although in the group with antigenemia concentrations over 100 pg/ml, more than one AIDS-related disease was often diagnosed simultaneously. A history of sexual intercourses with several persons who had been infected with HIV was much more frequent in patients with antigenemia, and it was associated with a shorter time elapsed from the probable date of infection to the date of their classification as AIDS patients. These results were compared with the literature review information.

**Subject headings:** HIV; ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/diagnosis; ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/epidemiology; ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/immunology; AIDS-RELATED OPPORTUNISTIC INFECTIONS; DISEASE PROGRESSION; HIV CORE PROTEIN 24; HIV ANTIGENS; AIDS SERODIAGNOSIS; CUBA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barre-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, Nugeyre MT, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983;220(4599):868-70.
2. CDC. U.S. Public Health Service Guidelines for testing and counseling blood and plasma donors for human immunodeficiency virus type 1 antigen. *MMWR* 1996;45:RR-2.
3. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:961-4.
4. Vanhems P, Dassa C, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Vizzard J *et al.* Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;21(2):99-106.
5. Moss AR, Bachetti P, Osmond D, Walter K, Chaisson RE, Stites D *et al.* Seropositivity of human immunodeficiency virus and the development of AIDS-related condition: three year follow-up of the San Francisco General Hospital cohort. *Br Med J* 1988;296:745-50.
6. Greenspan D, Greenspan JC, Hearst NG, Pan LZ, Conant MA, Abrams DI *et al.* Relation of oral hairy leukoplakia to

- infection with the human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS. *J Infect Dis* 1987;155(3):475-81.
7. Farzadegan H, Chmiel JS, Odaka N, Ward L, Poggensee L, Saah A *et al.* Association of antibody to human immunodeficiency virus type 1 core protein (p 24), CD4+ lymphocyte number, and AIDS-free time. *J Infect Dis* 1992;166:1217-22.
  8. Mac Donell KB, Chmiel JS, Poggensee L, Wu S, Phair JP. Predicting progression to AIDS: combined usefulness of CD4 lymphocyte counts and p24 antigenemia. *Am J Med* 1990;89(6):706-12.
  9. Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, Plank CS, Laverly M, Morse GD *et al.* 2, 3-Dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex; a phase I trial. *N Engl J Med* 1990;322:1333-40.
  10. Fiscus SA, Hughes MD, Lathey JL, Pi T, Jackson JB, Rasheed S, Elbeik T *et al.* Changes in virologic markers as predictors of CD4 cell decline and progression of disease in human immunodeficiency virus type 1-infected adults treated with nucleosides. *JID* 1998;177:625-33.
  11. Phillips AN, Lee CA, Elford J, Webster A, Janossy G, Griffiths PD. P 24 antigenemia, CD4 lymphocyte counts and the development of AIDS. *AIDS* 1991;5:1217-22.
  12. Brown AE, Lane JR, Wagner KF, Zhou S, Chun R, Ray KL. Rates of p 24 antigenemia and isolation in comparable white and black HIV infected subjects. *AIDS* 1995;9(4):325-9.
  13. CDC. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;1:15S.
  14. Kenny C, Parkin J, Underhill G, Shan N, Burnell B, Osborne E *et al.* HIV antigen testing. *Lancet* 1987;1:565-6.
  15. Wittek AE, Phelan MA, Wells MA; Vujcic LK, Epstein JS, Lane HC *et al.* Detection of human immunodeficiency virus core protein in plasma by enzyme immunoassay. *Ann Intern Med* 1987;107:286-92.
  16. Lelie PN, Reesink HW, Bakker E, Huisman JG, Veen JH. Clinical importance of HIV antigen and anti-HIV core markers in persons infected with HIV. *N Engl J Med* 1988;318:1204-5.
  17. Díaz HM, Rodríguez O, Sánchez M. Retrovirosis aguda. Informe de un caso. *Rev Cubana Med* 1995;34(1):63-6.
  18. Rinaldo C, Kingsley L, Neumann J, Reed D, Gupta P, Lyter D. Association of human immunodeficiency virus (HIV) p 24 antigenemia with decrease in CD4+ lymphocytes and onset of acquired immunodeficiency syndrome during the early phase of HIV infection. *J Clin Microbiol* 1989;27(7):1705.
  19. Lillo FB, Maillard M, Saraco A, Varnier OE. Monitoring antiretroviral activity using ICD p 24 and CD4 counts in HIV infection. *J Infect* 1997;35(1):67-71.
  20. Fiscus S, Wallmark EB, Folds JD, Fryer J, Van der Horst CM. Detection of infectious immune complexes in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infectious: correlation with plasma viremia and CD4 cell counts. *J Infect Dis* 1991;164:765-9.
  21. Lange JMA, Wolf F, Goudsmit J. Markers for progression in HIV infection. *AIDS* 1989;3(Suppl):S153-S160.
  22. Phillips AN. Studies of prognostic markers in HIV infection: implications for pathogenesis. *AIDS* 1992;6:1391-4.
  23. Rubio CM, Nogues BA, Falguera SM, Puig GT. The prognostic markers of HIV infection progression. A study of the p 24 antigen in a cohort of 251 patients. *An Med Interna* 1999;16(9):447-50.
  24. Prazuck T, Troisvallets D, Vallantin X, Patey O, Matta M, Fisch A, *et al.* Lack of predictive value for progression of dissociated circulating p 24 antigen in human immunodeficiency virus type 1-infected black patients. *J Med Virol* 1996;50(2):181-7.
  25. Ayeahunie S, Sonnerborg A, Desta B, Kefene H, Zewdie D, Britton S *et al.* Relationship between cell-free viraemia, antigenemia and antibody levels in HIV-1 infected Ethiopian patients. *AIDS* 1992;6:651-7.
  26. Chargelegue D, Stanley CM, O'Toole CM, Colvin BT, Steward MW. The affinity of Ig G antibodies to gag p 24 and p 17 in HIV-1 infected patients correlates with disease progression. *Clin Exp Immunol* 1995;99(2):175-81.
  27. Rusconi S, Riva A, Miconi L, Zehender G, Cocchi F, Scapellato I *et al.* *In vitro* anti HIV-1 antibody production in subjects in different stages of HIV-1 infection. *Clin Exp Immunol* 1995;102(1):26-30.
  28. Lathey JL, Hughes MD, Fiscus SA, Pi T, Jackson B, Rasheed S *et al.* Variability and prognostic values of virologic and CD4 cell measures in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with 200-500 CD4 cells/mm<sup>3</sup> (ACTG 175). *JID* 1998;177:617-24.
  29. Rolo FM, Díaz HM, Blanco M, Gessa A, Lubián AL, Izquierdo M. Niveles de carga viral plasmática en pacientes cubanos infectados por el VIH. *Biotecnol Aplic* 2000;17:99-101.
- Recibido: 2 de noviembre del 2000. Aprobado: 12 de marzo del 2001.
- Dr. Héctor Manuel Díaz Torres. Laboratorio de Investigaciones del SIDA (LISIDA). Carretera de Tapaste y Ocho Vías, San José de las Lajas, La Habana, Cuba. Teléfono 06462162. Correo electrónico: cicdc@infomed.sld.cu