

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

Efectos del VIMANG sobre algunos marcadores de progresión de la infección por VIH-1 en pacientes cubanos

Lic. Lissette Pérez Santos,¹ Dra. Sonia Resik Aguirre,² Dr. Reynel Cancio Fernández,³ Dra. Maité Robaina⁴ y Lic. Lizette Gil del Valle⁵

RESUMEN

Se estudiaron 68 pacientes divididos en 2 grupos, uno que recibió VIMANG durante 6 meses y otro que recibió placebo. Se midieron títulos de anticuerpos anti-p24 y concentración de antígeno p24 al tiempo 0 y 6 meses. Las diferencias encontradas en el comportamiento de los títulos de anticuerpos entre ambos grupos no resultaron ser significativas, aunque se mantuvieron los TPG en el grupo que recibió VIMANG. En el grupo placebo, 2 pacientes elevaron la concentración de antígeno y 2 se mantuvieron positivos para este marcador, mientras que en el grupo estudio desapareció el antígeno en un paciente, que se tornó positivo pero con valores 3 y 4 veces menor que en los 2 pacientes del grupo control, donde este se elevó.

DeCS: MANGIFERA INDICA; SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/ terapia; CALIDAD DE VIDA.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), fue descubierto en 1983 por *Montagnier* y otros.¹ En la patogénesis de esta infección influyen múltiples factores, entre los cuales se incluyen los del hospedero y los virales. Actualmente es de gran interés el estudio del papel de los micronutrientes en esta infección, así como la relación de estos con los procesos de estrés oxidativo y su efecto sobre la progresión de la enfermedad.²

Los marcadores de progresión permiten predecir el desarrollo de la infección, independientemente de la aparición de los síntomas clínicos. Entre los marcadores virales, la cuantificación de antígeno (Ag) p24 en suero o plasma está asociada a la progresión de la infección

por VIH/SIDA. El nivel de antígeno en suero refleja la actividad de replicación del VIH.^{3,4}

Se reconoce, igualmente, que durante la infección por VIH se producen anticuerpos (Ac) contra las diferentes proteínas del virus, los más usados como marcador serológico pronóstico son los producidos contra la proteína de 2400 Daltons, denominada p-24 o Ag p24. En las etapas finales de la infección los anticuerpos anti-p24 descienden. Algunos estudios lo asocian a mal pronóstico.⁵

Con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes infectados con el VIH, la respuesta inmune frente al virus y otros agentes oportunistas y disminuir al mínimo la replicación viral, se han estudiado numerosas y potentes drogas antivirales y otro número de reconstituyentes nutricionales y estimuladores de la inmunidad.⁶

¹ Licenciada en Microbiología.

² Especialista de II Grado en Microbiología.

³ Especialista de I Grado en Microbiología.

⁴ Especialista de II Grado en Bioestadística.

⁵ Licenciada en Bioquímica.

El VIMANG, un nuevo producto natural extraído del árbol *Mangifera indica* L (mango), posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antioxidantes (Núñez y otros). La nueva línea de productos antioxidantes VIMANG, está caracterizada por la combinación de varios componentes de origen 100 % natural, entre los que se destacan los polifenoles (incluidos flavonoides y taninos) como mayoritarios, seguidos de terpenoides, ácidos grasos insaturados y microelementos, entre los que se encuentran selenio, cobre y zinc, importantes cofactores en la acción de enzimas que participan en los mecanismos de defensa antioxidantes del organismo humano.^{7,8}

El presente estudio empleó el VIMANG como suplemento nutricional en individuos infectados con el VIH, para medir su efecto sobre los marcadores de progresión antígeno p24 y anticuerpo anti-p24.

Se realizó un ensayo clínico fase II, unicéntrico, a doble ciegas. La población de 69 individuos fue seleccionada inicialmente cumpliendo con requisitos de inclusión; de estos culminaron 58, 24 en el grupo placebo y 29 en el grupo de estudio.

Los 2 grupos fueron conformados de forma aleatoria. El tratamiento fue administrado por vía oral de acuerdo con el esquema siguiente: 3 tabletas de VIMANG antes del desayuno, almuerzo y 2 tabletas antes de la comida, durante 6 meses (grupo estudio) y 3 tabletas de placebo antes de desayuno, almuerzo y 2 tabletas antes de la comida durante 6 meses (grupo control).

La toma de la muestra se llevó a cabo al tiempo 0 del ensayo y 6 meses después del comienzo de la administración del tratamiento, realizándose una extracción de 5 mL de sangre venosa periférica para la obtención de 1 mL de suero, los que fueron conservados a -70°C hasta su procesamiento.

Se utilizó el sistema microELISA comercial tipo *sandwich* para la detección cualitativa y cuantitativa de antígeno p24 (DAVIH-Ag P24) del VIH-1, producido por los Laboratorios cubanos DAVIH y comercializado por TECNOTEX.

Se empleó el sistema microELISA comercial tipo inhibición para la detección de anticuerpos contra la proteína 24 (DAVIH-Ac p24) del VIH-1, producido por los Laboratorios cubanos DAVIH y comercializado por TECNOTEX.

Si se comparan los títulos promedios geométricos (TPG) de estos anticuerpos en ambos grupos (fig.1) se puede notar que no varían en el grupo de estudio y se aprecia una disminución en el grupo placebo. Al inicio del estudio se observan TPG menores en el grupo de estudio al compararlo con el placebo. Estadísticamente estas diferencias no resultan significativas ($p > 0,67$, al aplicar Kruskal-Wallis).

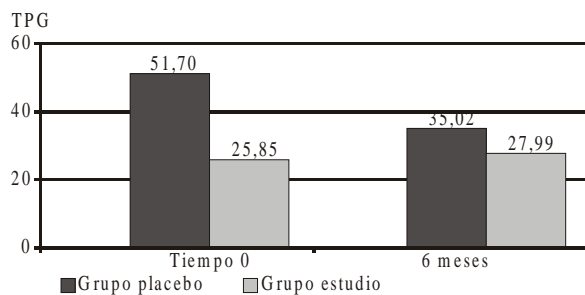


Fig. 1. Comparación de los TPG de Ac anti-p24 antes y después de 6 meses de tratamiento con VIMANG.

Todos estos individuos infectados con el VIH e involucrados en este estudio tenían conteos de células CD4 menores que 500 células/mm³. A pesar de no encontrarse aún clasificados clínicamente como estadio SIDA, un conteo de células T CD4+ disminuido y el deterioro progresivo de la función inmunológica de estas, los llevaría, invariablemente, a esta condición en poco tiempo. El grupo placebo mantiene la tendencia usual de disminución de anticuerpos anti-p24. Contrariamente, y aún habiendo comenzado el ensayo con TPG menores que el grupo placebo, el grupo de estudio no evidencia una disminución de anticuerpos. El solo hecho de haber mantenido los valores iniciales de títulos de Acs sugiere un no deterioro de las funciones del sistema inmune.

El VIMANG constituye un aportador de selenio cuyo elemento está disminuido en plasma en los pacientes infectados con el VIH, lo que conduce a una depresión del sistema inmunológico. El selenio actúa como cofactor enzimático de la glutatión peroxidasa, enzima que es considerada un antioxidante primario.⁹

En la figura 2, que muestra el comportamiento del Ag p24, se observa que 2 pacientes aumentaron la concentración de antígeno p24 en sangre a los 6 meses de haber comenzado el estudio y 2 pacientes se mantuvieron positivos para este marcador. En

el grupo de estudio, que recibió VIMANG, en un individuo el antígeno p24 resultó negativo y solo en un paciente, este se tornó positivo; pero si comparamos la concentración del antígeno con la de los 2 pacientes que resultaron positivos en el grupo control, se puede observar que el valor en $\mu\text{g/mL}$ es entre 3 y 4 veces menor.

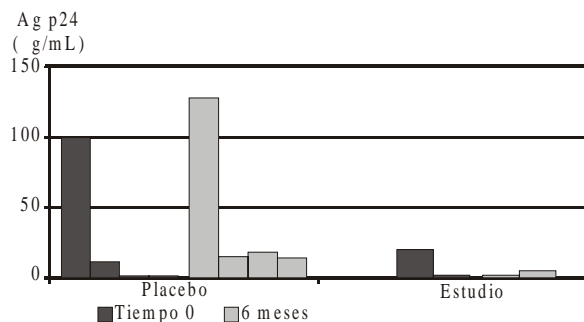


Fig. 2. Concentración de Ag p24 en los pacientes positivos durante el estudio.

Los pacientes infectados con el VIH están sometidos a un estrés oxidativo crónico, que constituye un cofactor importante en la progresión de la infección hacia el estado SIDA, asociado al aumento de la carga viral y la disminución de los linfocitos T CD4+. Tienen concentraciones disminuidas de sustancias secuestradoras de especies reactivas del oxígeno (ERO). En estos individuos, la presencia de gp120 promueve el estrés oxidativo, que activa la respuesta inmune no adaptativa, la cual estimula la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interleuquina 1 (IL-1). El FNT- α y las ERO estimulan la disociación de NF-kb que está involucrado en la transcripción del VIH y en la expresión de IL-2, IL-6, FNT. El glutatión intracelular actúa como secuestrador de ERO e inhibe al NF-kb.¹⁰

El gen *tat* está involucrado en la expresión de CD95, receptor asociado al CD95L. Esta unión constituye una de las vías de activación de la apoptosis. La apoptosis generada por el virus pudiera explicar la disminución de los CD4+.

En estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* se ha caracterizado el VIMANG como un potente antioxidante.¹¹⁻¹⁴ Como se explicó anteriormente, la presencia de proteínas virales como gp120 y gp41, y los eventos replicativos del VIH favorecen

la instauración del estrés oxidativo en los individuos infectados y el estrés oxidativo, *per se*, favorece la replicación del virus; por lo que los autores consideran que los resultados en el grupo de estudio con respecto al Ag p24 pudiesen, en gran medida, deberse a los efectos de esta sustancia, que actúa de forma indirecta a través de los mecanismos antioxidantes, sobre la replicación viral.

El VIMANG aporta elementos importantes que se unen a proteínas que participan en el mecanismo de prevención del estrés oxidativo. Es un suplementador de Fe, que aumenta la eficiencia de captación de radicales libres por proteínas como la ferritina, de Cu que está directamente relacionado con la ceruloplasmina y de Se que es el cofactor enzimático de la glutatió peroxidasa. También tienen un efecto protector los polifenoles que contiene en elevada concentración.¹⁵

Otras investigaciones de este tipo como las realizadas por Allard y otros, que estudian los efectos antioxidantes de las vitaminas E y C en pacientes infectados con el VIH, y utilizan como marcador de eficacia del tratamiento, la carga viral, encontraron una tendencia a la disminución de esta en 3 meses.² Las variaciones de la carga viral son evidentes a más corto plazo que las del Ag p24. Los autores de este trabajo consideran que directamente, las sustancias antioxidantes no ejercen un efecto antiviral, sino que indirectamente influyen en la replicación viral disminuyendo los efectos que sobre esta ejercen las sustancias liberadas bajo este estrés.

Como el tiempo de tratamiento empleado en este ensayo (6 meses), pudiese ser corto a la hora de medir variaciones en la concentración antigénica debidas al tratamiento, que como es sabido, fluctúa más lentamente en los pacientes infectados con VIH, sus autores recomiendan realizar un ensayo similar utilizando la carga viral como marcador de progresión, así como extender el tiempo del ensayo a 1 año o más.

SUMMARY

68 patients divided into 2 groups were studied, one that received VIMANG during 6 months and another that was administered placebo. Titers of anti-p24 antibodies and concentration of antigen p24 were measured at 0 and 6 months. The differences found in the behavior of the titers of the antibodies between both groups were not significant, although the TPG were maintained in the group receiving VIMANG. In the placebo

group, 2 patients elevated the antigen concentration and 2 were positive for this marker, whereas in the study group the Ag disappeared in a patient who became positive but with values 3 and 4 times lower than in the 2 patients of the control group, where it increased.

Subject headings: MANGIFERA INDICA; ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/ therapy; QUALITY OF LIFE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barre-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;225:63-6.
2. Allard JP, Aghdassi E, Chau J. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. *AIDS* 1998;12(13): 1653-9.
3. Darr ES, Moudgil T, Meyer RD. Transient high levels of viremia in patients with primary immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:961-4.
4. Goudsmit J, de Wolf F, Paul DA. Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet* 1986;2:177-80.
5. Lange JM, Paul DA, Huisman HG. Persistent HIV antigenemia and decline of HIV core antibodies associated with transition to AIDS. *BMJ* 1986;293:1459-62.
6. Halliwell B, Gutteridge JMC, Aman P, Harkonen H, Hallmans G, Bach KKE, et al. Iron as a biological prooxidant. *ISI Atlas.Sci Binchem* 1988;1:48-52.
7. Jovanovic SV, Steenken S, Tosin M, Marjanovic B, Simic MG. Falconoid as antioxidants. *J Am Chem Soc* 1994;116:4846.
8. Garcia JA, Wu FK, Mitsuyasu R, Gaynor RB. Interactions of cellular proteins involved in the transcriptional regulation of the human immunodeficiency virus. *EMBO J* 1987;6:3761-70.
9. RANDOX Radicales Libres. Crumlin, UK:Ed. Randox Laboratories Ltd, 1996. p. 1-16.
10. Muller F, Svardal AM, Nordoy I, Berge RK, Aukrust P, Froland SS. Virological and immunological effects of antioxidant treatment in patients with HIV infection. *Eur J Clin Invest* 2000;30(10):905-14.
11. Núñez A, Martínez G, Delgado R, León O, Pérez G. Evaluación de la actividad antioxidante *in vitro* de extracto natural de *Mangifera indica* (QF-808) I Congr Intl Cub Farmacol, La Habana, Octubre, 1998, p. 47.
12. Sánchez GM, Delgado R, Pérez GD, Garrido G, Núñez-Sellés AJ, León OS. Evaluation of the *in vitro* antioxidant activity of *Mangifera indica* L. extract (QF808). *Phytother Res* 2000;15:1-4.
13. Sánchez GM, Giuliani A, León OS, Pérez-Davison GD, Núñez-Sellés AJ. Effect of *Mangifera indica* L. Extract (Vimang) on protein and hepatic microsomes peroxidation. *Phytother Res* 2001;15:581-5.
14. Sánchez GM, Candelario-Jalil E, Giuliani A, León OS, Sam SR, Delgado R, Núñez-Sellés AJ. *Mangifera indica* L. extract (Vimang) reduces ischemia-induced neuronal loss and oxidative damage in the gerbil brain. *Free Rad Res* 2001;35:465-73.
15. Salone JT, Raung LT, Miller G. Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E. Matched case control analysis of prospective data. *Brit Med J* 1995;290:417.

Recibido: 27 de julio de 2002. Aprobado: 20 de diciembre de 2002.

Lic. *Lisette Pérez Santos*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourf". Apartado Postal 601, Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: ciipk@ipk.sld.cu