

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

## Influencia del subtipo viral en la evolución de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana

Dr. Carlos Fonseca Gómez,<sup>1</sup> Dr. Jorge Pérez Ávila<sup>2</sup> y Lic. Liset Pérez Santos<sup>3</sup>

### RESUMEN

Se realizó un estudio longitudinal a 161 pacientes VIH positivos atendidos en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" con el objetivo de determinar la influencia de la recombinación viral en la evolución de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). La cohorte fue dividida en 2 grupos: Recombinantes y No recombinantes, atendiendo al subtipo viral o forma recombinante responsable de la infección. Los grupos fueron observados durante 18 meses y comparados en cuanto a: rapidez de progresión a SIDA, frecuencia de enfermedades oportunistas, supervivencia y rapidez de disminución de linfocitos T CD4 (+). El tiempo medio de progresión a SIDA fue de  $4,09 \pm 3,8$  años en pacientes Recombinantes y de  $3,62 \pm 2,56$  años en pacientes No recombinantes (KW 0,14 p= 0,73). La probabilidad de supervivencia a los 10 años es de 16 % en pacientes del grupo Recombinantes y de 8 % en pacientes No recombinantes (Log Rank 0,11 p= 0,73). La velocidad de disminución de los linfocitos T CD4 (+) fue de  $86,29 \pm 70,27$  células/ $\mu$ L por año en pacientes NAIVE Recombinantes y de  $117,96 \pm 190,6$  células/ $\mu$ L por año en pacientes del grupo No recombinante (t 1,36 p= 0,17). Los pacientes del grupo Recombinantes presentaron menor rapidez de progresión a SIDA y mayor probabilidad de supervivencia a los 10 años en comparación con pacientes del grupo No recombinantes, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

**Palabras clave:** Recombinación, VIH, evolución.

Durante su interacción con el hombre el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha alcanzado una extraordinaria diversidad genética que le permite la adaptación a cualquier situación adversa encontrada en el organismo hospedero, como son las provocadas por el sistema inmune o la presencia de fármacos.<sup>1</sup>

La alta tasa de replicación viral (10 000 000 partículas virales/día) y la carencia de actividad correctora 3'5' de la enzima transcriptasa inversa (RT), encargada de llevar a cabo el proceso de la retrotranscripción, son factores determinantes en la gran capacidad del virus para mutar. Sin embargo, el mecanismo que introduce cambios más drás-

ticos en el genoma del VIH es la recombinación, que implica intercambios en el material genético entre 2 viriones diferentes.<sup>2</sup>

La capacidad de recombinación es una propiedad compartida por los retrovirus (virus ARN de doble cadena), en la cual, durante la replicación, la ARN polimerasa, comienza la síntesis de una molécula a partir de un molde de ARN, pero en determinado punto la maquinaria de síntesis se disocia del molde y toma una nueva molécula ARN como molde, por lo que el ARN resultante porta información de las 2 moléculas parentales. Este mecanismo se conoce como *opción de copia*, y constituye un mecanismo de reparación genómica

<sup>1</sup> Máster en Infectología. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Subdirección Asistencia Médica. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK).

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Farmacología. Subdirección Asistencia Médica. IPK.

<sup>3</sup> Máster en Virología. Licenciada en Microbiología. Subdirección de Microbiología. IPK

para evadir defectos presentes en una de las hebras de ARN e introduce gran variabilidad en la evolución de estos virus (Lewis B. Recombination and repair. En: Genes VIII. Molecular Biology. Virtual Text.ergito.com/section 4.15.30; 2004).

Estudios recientes demuestran que nuevas formas recombinantes están emergiendo continuamente convirtiéndose en una poderosa fuerza para la expansión del VIH a lo largo de todo el planeta.<sup>3</sup>

Las *formas recombinantes* se clasifican en CRFs (*circulating recombinant forms*, siglas en inglés) y URFs (*unique recombinant forms*). Las CRFs circulan entre la población, se hallan en individuos sin relación epidemiológica directa. Las URFs aparecen en individuos relacionados entre sí o en un solo individuo. Hasta el momento se reconocen 34 formas recombinantes circulantes.<sup>4</sup>

Solo 10 años han transcurrido desde que se describió la primera CRF, un tiempo relativamente corto para evaluar la influencia global que tendrá este fenómeno en la evolución de la pandemia. La primera consecuencia práctica de la recombinación es que aumenta la complejidad del virus y, por tanto, constituye un obstáculo más para el desarrollo exitoso de vacunas. Sin embargo, la repercusión que pueden tener los cambios genéticos que sufre el virus por medio de este fenómeno en su capacidad de replicación, potencial destructivo para las células del sistema inmune y rapidez de progresión a SIDA de los pacientes infectados, son cuestiones todavía no aclaradas por los estudios realizados hasta la fecha; constituyen por tanto objetivos primordiales de la investigación médica en la actualidad.<sup>5,6</sup>

En estudios recientes se ha detectado una extraordinaria diversidad de formas genéticas de VIH-1 en Cuba, lo que demuestra la existencia de al menos 3 subtipos diferentes (B, C, D) y varias formas recombinantes circulando.<sup>7,8</sup>

En la medida en que esta gran variedad de subtipos de VIH-1 se mezclen, este panorama se hará cada vez más complejo porque ocurrirán recombinaciones de virus que ya son recombinantes.

Los estudios de epidemiología molecular del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 llevados a cabo hasta la fecha en Cuba han sentado las bases para la realización de investigaciones analíticas, las cuales permitan comprender el impacto

que esta gran diversidad genética tendrá en la evolución de la epidemia en el país.

Entre mayo y septiembre de 2003 se colectaron muestras de 429 pacientes VIH positivos atendidos en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), de Ciudad de La Habana, se determinó subtipo en el segmento del gen de la polimerasa que comprende proteasa y 0,9 kb de transcriptasa inversa (RT), para comparar desarrollo de mutaciones entre pacientes tratados y sin tratar de subtipos B y no B. Se diseñó la presente investigación con el objetivo de dar seguimiento a estos pacientes y detectar posibles diferencias entre subtipos, especialmente para tratar de identificar la influencia de formas recombinantes en la evolución clínica de pacientes VIH/SIDA.

## MÉTODOS

### *Selección de la muestra*

Partiendo de un universo de 429 pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia adquirida, a los cuales se les determinó el subtipo viral en el fragmento del gen pol que codifica para la proteasa y 0,9 kb de la transcriptasa inversa (RT), se seleccionaron 2 estratos. En uno de ellos se agruparon los pacientes con subtipos virales puros: B (41,7 %), C (6,29 %), G (3,45 %), D (7,45 %), y H (1,86 %). En el otro, se incluyeron los pacientes cuyos subtipos virales habían sufrido algún tipo de recombinación CRF19\_cpx (12,3 %), B/G (11,18 %), CRF18\_cpx (7,45 %) y otros (1,63 %).

En un segundo paso se escogieron aleatoriamente 112 pacientes de cada estrato, para ser sometidos a observación durante 18 meses, con el objetivo de determinar si el presentar alguna de las formas recombinantes del virus puede influir en la evolución de la enfermedad. Los pacientes escogidos quedaron asignados a 2 grupos que fueron nombrados: Recombinante y No recombinante, en dependencia de sus subtipos virales.

Criterios de inclusión: ser paciente seropositivo al VIH y haberse realizado carga viral, conteo de linfocitos T CD4 (+) y pruebas de genotipo viral para determinar resistencia a fármacos antirretrovirales y clasificación por subtipo o CRF para el gen estudiado, entre los meses de mayo y septiembre de 2003, en el IPK.

Criterios de exclusión: carga viral basal no detectable o resultado discordante con la clínica y el conteo de linfocitos T CD4 (+). El no asistir a las consultas o no realizarse los estudios programados durante el período de observación.

Pérdidas: un total de 45 pacientes citados no acudieron al llamado; 18 pacientes asistieron a la consulta inicial, pero no regresaron a consultas sucesivas; 10 pacientes fallecieron durante el estudio.

Se obtuvo el consentimiento escrito de todos los pacientes que acudieron a consulta.

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio de seguimiento analítico. Luego de sucesivas pérdidas la cohorte quedó dividida en 2 grupos atendiendo al subtipo viral o forma recombinante responsable de la infección: Recombinante n= 79 y No recombinante (subtipo B) n= 82. A cada paciente se le determinó niveles de linfocitos T CD4 (+), carga viral y hemoquímica al inicio y al final del estudio (18 meses). En el caso de los pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral en el transcurso del estudio se realizó determinación adicional de carga viral y conteo de linfocitos T CD4 a las 12 semanas de iniciado el tratamiento.

Para la realización de la carga viral se utilizó la tecnología NASBA, técnica de amplificación *in vitro* del ARN plasmático (*Nuclisens System*, Biomerieux, France), con un nivel de sensibilidad de hasta 50 copias/mL.

Los valores de linfocitos T CD4 se determinaron por citometría de flujo, mediante un citómetro de flujo FACScan (Becton-Dickinson, USA).

Para la obtención de las variables clínico epidemiológicas que permitieron dar salida a varios de los objetivos trazados en la investigación, se utilizaron los datos contenidos en los expedientes clínicos de los pacientes desde el momento del diagnóstico (cohorte histórica).

### Características de los grupos al inicio del estudio

Las características fundamentales de cada grupo al inicio del estudio (línea basal), se describen en la tabla 1. Se encontró una gran similitud entre los grupos en cuanto a promedio de edad, color de la piel y tiempo medio de evolución, lo cual los hace perfectamente comparables.

La edad media fue muy similar para ambos grupos:  $35,07 \pm 8,05$  años en pacientes Recombinantes y  $35,41 \pm 7,99$  años en No recombinantes ( $t= 0,25$   $p= 0,78$ ). Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al color de la piel, con predominio de pacientes de piel blanca. El sexo masculino y la preferencia sexual HSH (hombres que tienen sexo con hombres), predominaron en ambos grupos.

El tiempo medio de evolución desde el diagnóstico VIH hasta el inicio del estudio fue de  $6,49 \pm 4,29$  años en pacientes Recombinantes y de  $6,79 \pm 2,50$  años en No recombinantes ( $p > 0,05$ ).

La carga viral basal global era mayor en el grupo de pacientes No recombinantes  $138\ 625 \pm$

**TABLA 1.** Características de los grupos al inicio del estudio. Línea basal

Parámetro	Recombinantes n= 79	No recombinantes n=82	Estadígrafo
Edad media (años)	$35,07 \pm 8,05$	$35,41 \pm 7,99$	$t = 0,26$ $p= 0,78$
Sexo	M 68,4 % F 31,6 %	M 85,4 % F 14,6 %	chi cuadrado 6,57 $p=0,01$
Color de la piel	B 67,1 % M 19,0 % N 13,3 %	B 70,7 % M 14,6 % N 14,6 %	chi cuadrado 0,54 $p= 0,76$
Tiempo de evolución en años desde el diagnóstico	$6,49 \pm 4,24$	$6,79 \pm 2,50$	$t= 0,54$ $p= 0,58$
Frecuencia SIDA	54 (68,4 %)	57 (69,5 %)	RR 0,98 IC 0,77 1,21
Mediana CV(copias/mL)	18 000 IQR 2 700-53 000	26 500 IQR 5 000-98 000	$t=2,02$ $p=0,04$
Mediana CV en pacientes NAIVE (copias/mL)	8 250 IQR 3000-34000	28 000 IQR 3550-58500	Chi cuadrado 3,29 $p= 0,06$
Media de CD4 en pacientes NAIVE células/ $\mu$ L	$494 \pm 118$	$468 \pm 180$	$t=0,61$ $p= 0,54$

$\pm 288\,516$  copias/mL en comparación con el grupo Recombinante  $64\,914,39 \pm 147\,841$  copias/mL (Kruskal Wallis=2,81  $p=0,04$ ). Este mismo análisis, que incluye solo los pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (pacientes NAIVE), mostró una tendencia similar, con una carga viral media mayor en No recombinantes; pero esta vez la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los niveles basales de linfocitos T CD4 (+) fueron de  $494 \pm 118$  células/ $\mu$ L en pacientes NAIVE con formas recombinantes y de  $468 \pm 180$  células/ $\mu$ L en los del grupo No recombinantes ( $t=0,61$   $p=0,54$ ).

#### *Variables de resultados y su definición*

- Paciente SIDA: criterios modificados del CDC. 1993.<sup>9</sup>
- Enfermedad oportunista: enfermedad oportunista mayor, indicadora de SIDA según criterios modificados del CDC. 1993.<sup>9</sup>
- Rapidez de progresión a SIDA (Número de años desde el diagnóstico hasta el momento de ocurrencia del evento SIDA).
- Rapidez con que declinan los linfocitos T CD4 (+).
- Número de células menos por año = conteo linfocitos T CD4 (+).
- Inicio- conteo linfocitos T CD4 (+) final / tiempo de observación.

#### *Métodos estadísticos*

Se estudió la posible asociación entre el subtipo viral y la evolución de pacientes infectados por el VIH. Los datos se resumieron utilizando medidas de tendencia central media  $\pm$  DE, mediana e intervalo intercuarticular (IQR), para variables cuantitativas y porcentajes y mediana para las variables cualitativas. Se realizó el cálculo de media geométrica para las variables expresadas en valores logarítmicos.

Se hicieron pruebas de hipótesis (pruebas t, ANOVA) para la comparación de medias y de chi cuadrado para la comparación de proporciones independientes. Se aplicó la prueba de Kaplan Meier para el análisis de supervivencia y la significación estadística del resultado se evaluó mediante el Log Rank Test. La magnitud de las asociaciones entre variables de exposición (subtipo viral) y el riesgo de enfermedad, se estimó mediante el cálculo del riesgo relativo para cada una de las variables por separado. El intervalo de confianza fue de 95 %.

## **RESULTADOS**

Al finalizar el estudio 54 pacientes del grupo Recombinantes (68,4 %) y 57 pacientes del grupo No recombinantes (69,5 %) clasificaban como SIDA; un total de 34 casos progresaron a esta condición durante el período de observación (tabla 1). No se encontró asociación entre el fenómeno de la recombinación y el riesgo de progresión a SIDA (RR 0,98 IC 0,79 1,21).

El análisis retrospectivo de la cohorte, tomando como punto de partida el momento del diagnóstico VIH, permitió determinar que el tiempo medio de progresión a SIDA fue de  $4,09 \pm 3,8$  años en pacientes del grupo Recombinantes y  $3,62 \pm 2,56$  años en pacientes del grupo No recombinantes (Kruskal Wallis 0,114  $p=0,73$ ).

En la figura 1 se ilustran los resultados del test de Kaplan Meier para la probabilidad de ocurrencia del evento SIDA; las curvas de análisis muestran resultados muy similares para ambos grupos hasta los primeros 7 años después del diagnóstico, pero a partir del octavo año de evolución la probabilidad de haber progresado a SIDA es mayor en el grupo No recombinante, con solo 26 % de pacientes libres del evento a los 10 años por aproximadamente 38 % de los pacientes Recombinantes (Log Rank Test 0,09  $p=0,07$ ).

Las enfermedades oportunistas mayores se presentaron en 27 pacientes Recombinantes 34,2 % y en 32 pacientes No recombinantes 39 % (RR 0,87 IC 0,58 1,54), no demostrándose asociación entre el pertenecer a uno u otro grupo y el riesgo de padecer alguna de estas enfermedades (tabla 2).

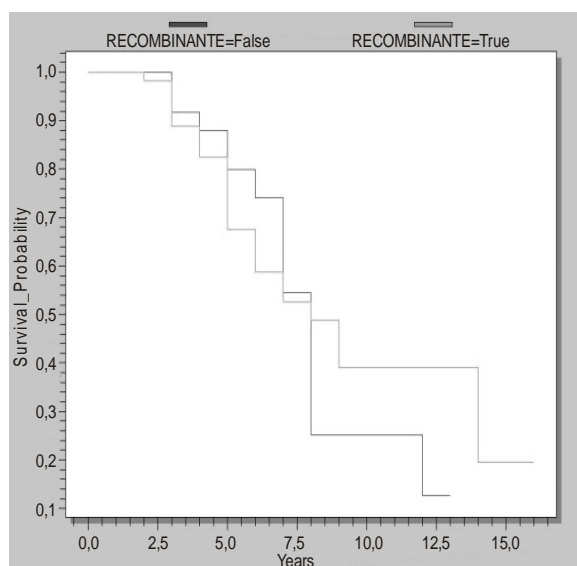
Falleció un total de 10 pacientes durante el período de observación; 4 del grupo Recombinantes y 6 del grupo No recombinantes.

La prueba de Kaplan y Meier para la probabilidad de supervivencia (fig. 2) sugiere que esta a los 10 años para el grupo Recombinante es de 16 % y de 8 % para el grupo No recombinante (Log Rank 0,11  $p=0,73$ ).

En la tabla 3 se muestran los niveles de linfocitos T CD4 (+) y la carga viral de los pacientes a los 18 meses de observación. El conteo absoluto de linfocitos T CD4 (+) fue mayor en el grupo Recombinante  $388,23 \pm 86,7$  células/ $\mu$ L comparado con los pacientes No recombinantes  $347 \pm 117,50$  células/ $\mu$ L, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $t=0,27$   $p=0,78$ ).

La velocidad de disminución de los linfocitos T CD4 (+) en pacientes NAIVE fue de  $86,29 \pm 70,27$  células/año en Recombinantes y de  $117,96 \pm 190,6$  células/año en No recombinantes, un test ANOVA para la comparación de 2 medias ( $t= 1,36$   $p= 0,17$ ) no demostró significación estadística, no obstante esta diferencia pudiera ser relevante en la práctica clínica.

La mediana de la carga viral en pacientes Recombinantes fue de 7 000 copias/mL (IQR 2 100-23 000) y de 12 000 copias/mL (IQR 3 300-58 000) en los pacientes No recombinantes.

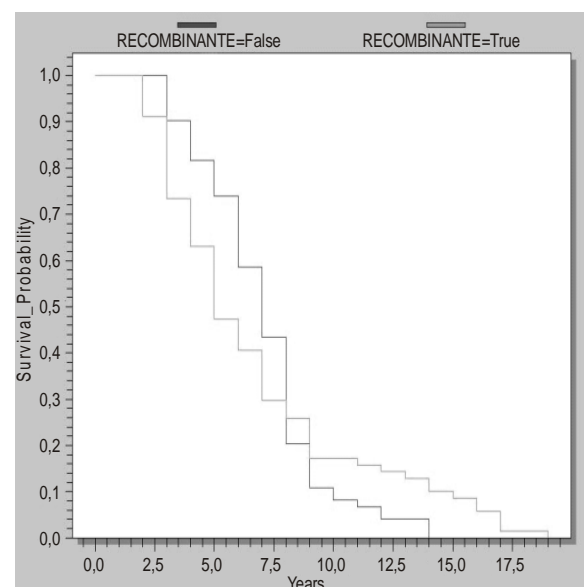


Test	Estadística	D.F.	Valor P
Log-Rank	0,0999	1	0,7519
Wilcoxon	0,5009	1	0,4791

**Fig. 1.** Kaplan Meier. Probabilidad de no ocurrencia del evento SIDA en pacientes Recombinantes y No recombinantes.

**TABLA 2.** Enfermedades oportunistas en pacientes Recombinantes y No recombinantes durante el período de observación

Recombinante	Enfermedades oportunistas		Total
	Sí	No	
Sí	27	52	79
%	45,8	51,0	49,1
No	32	50	82
%	54,2	49,0	50,9
Total	59	102	161
%	100,0	100,0	100,0
Intervalo de confianza 95 %			
Riesgo relativo (RR)	0,8758	0,5821	1,3177 (T)



Log Rank 0.11 1 p=0.73

**Fig. 2.** Kaplan Meier. Probabilidad de supervivencia en pacientes Recombinantes y No recombinantes.

**TABLA 3.** Carga viral y linfocitos T CD4(+) en pacientes Recombinantes y No recombinantes a los 18 meses de observación

Parámetro	Recombinantes	No recombinantes	Test
Carga viral copias/mL	25462 ± 484560 Mediana 7 000 RIQ 2 100-23 000	42232,58±64762 Mediana 12 000 RIQ 3 300 - 58 000	ANOVA $t=1,08$ $p=0,28$
Conteo absoluto de linfocitos T CD4 (+) células/ $\mu$ L	388,73± 86,29 Mediana 343 RIQ 275-491	42 232,58 ± 64 762 Mediana 12000 RIQ 3 300-58 000	ANOVA $t= 0,27$ $p= 0,78$
Velocidad de disminución de linfocitos T CD4 (+)/año	86,29 ± 70,87 Mediana 45	117,96 ± 190,6 Mediana 94	ANOVA $t= 1,16$ $p= 0,25$



## DISCUSIÓN

Las evidencias de la influencia de la diversidad genética y la recombinación en la virulencia y agresividad del VIH no son concluyentes. Son universalmente reconocidas las diferencias existentes entre VIH-1 y VIH-2, este último es menos transmisible y menos patógeno,<sup>10</sup> en cambio los estudios que han tratado de demostrar diferencias biológicas entre subtipos han arrojado resultados contradictorios.<sup>11,12</sup>

En el presente estudio se encontró una carga viral y conteo de linfocitos T CD4 (+) basales más altos en pacientes del grupo No recombinantes, en comparación con pacientes del grupo Recombinantes, estos hallazgos no se modificaron al realizar ajustes de acuerdo con el tiempo de evolución lo cual sugiere que este grupo (No recombinante) tiene una mayor capacidad de replicación. *Peters* y otros notaron que la presencia del fenotipo CXCR4-positivo (formador de syncytium), en pacientes del subtipo B se asocia a una mayor rapidez de progresión a SIDA y que este fenotipo es raro en pacientes del subtipo C y algunas formas recombinantes.<sup>13</sup>

Este resultado se corresponde con lo señalado por *Bustcher* y otros,<sup>14</sup> quienes consideran que en ausencia de tratamiento antirretroviral las cepas mutantes tienen desventajas replicativas en comparación con cepas salvajes (teoría del *low viral fitness*). *Van Opijaen*<sup>7</sup> defiende el punto de que cambios en bloque en sitios claves del genoma viral como los que puede introducir la recombinación, afectan la virulencia de VIH-1.

Al interpretar los resultados anteriores se debe ser cauteloso, pues no se puede olvidar la influencia que la variabilidad genética del VIH tiene en los resultados de los estudios de laboratorio, particularmente en la determinación de la carga viral plasmática. A pesar de los progresos alcanzados en los últimos años, todavía muchos laboratorios informan resultados erróneos cuando procesan muestras de pacientes recombinantes.<sup>15</sup> En este sentido aquí se excluyó del estudio, a los pacientes con valores de carga viral discordantes con la clínica y los niveles de linfocitos T CD4 (+).

Es difícil de determinar el impacto que el subtipo viral tiene en la evolución de la enfermedad, porque diversos factores como edad, sexo, vía de transmisión, carga viral, etc. pueden influir en la rapidez de progresión a SIDA, frecuencia de enfermedades oportunistas y mortalidad en pacientes infectados por el VIH.

Las investigaciones que han evaluado el pronóstico para los diferentes subtipos arrojan resultados controversiales, por ejemplo, no se encontraron diferencias en cuanto a progresión de la enfermedad entre individuos infectados por los subtipos A, B, C y D en Suecia.<sup>16</sup> En un estudio multicéntrico en Camerún, no existieron diferencias en cuanto a supervivencia, progresión clínica y velocidad de disminución de los linfocitos T CD4 (+) entre pacientes del subtipo CRF02\_AG y los infectados por otros subtipos,<sup>17</sup> en cambio un estudio en Uganda de más de 1 000 pacientes señala que el subtipo D se asoció con una progresión más rápida a la muerte en comparación con el subtipo H,<sup>18</sup> así mismo en Senegal se reporta que las mujeres infectadas con subtipos A son 8 veces menos propensas a evolucionar a SIDA que las infectadas por otros subtipos.<sup>19</sup>

En el presente trabajo no se encontró asociación entre el riesgo de progresión a SIDA o mortalidad y el pertenecer a los grupos Recombinantes o No recombinantes; sin embargo, el análisis de las curvas de Kaplan y Meier revela una tendencia a una mayor probabilidad de progresión a SIDA en pacientes del grupo No recombinantes después de los 7 años de evolución y una mayor probabilidad de supervivencia a los 10 años en el grupo de pacientes Recombinantes. Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, parecen tener relevancia clínica, porque se hacen más evidentes en la medida en que aumenta el tiempo de evolución de los pacientes.

Durante la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 VIH -1 cerca de un billón de viriones son liberados al plasma y de manera subsecuente aclarados por el sistema inmune cada día, con pérdida de 5 % de la población total de linfocitos T CD4 diariamente. Existe una gran variabilidad en la tasa de disminución de los linfocitos T CD4 (+), con algunos pacientes considerados como rápidos, lentos o inclusive no progresores.<sup>20</sup> Se observó que la velocidad de disminución de los T CD4 (+) fue mayor en pacientes del grupo No recombinantes. Este resultado se corresponde con la mayor carga viral basal que tuvieron los pacientes. Muchos autores han demostrado que la carga viral es un fuerte factor predictor de progresión; a mayor carga viral, mayor velocidad de disminución de los T CD4 (+) y mayor rapidez de progresión a SIDA. En este sentido, se acepta que la carga viral representa la velocidad con que el individuo marcha hacia el abismo o

bancarrota inmunológica y los niveles de linfocitos T CD4 la distancia que lo separa de este.<sup>20,21</sup>

En resumen, el análisis estadístico de los resultados de este estudio no permitió demostrar asociación entre el subtipo viral y la evolución de pacientes infectados por el VIH 1, pero existió un patrón evolutivo en los grupos que debe tomarse en cuenta. Se observó una tendencia de los pacientes del grupo Recombinantes a presentar menor carga viral basal, menor rapidez de progresión a SIDA y mayor probabilidad de supervivencia después de los 10 años del diagnóstico en comparación con pacientes del grupo No recombinante.

Aunque estas diferencias entre los grupos son pequeñas y solo se hacen evidentes con el transcurso del tiempo, pueden cobrar cada vez más importancia en la medida en que continúe aumentando la supervivencia de los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana.

### Influence of the viral subtype in the progression of HIV patients

#### SUMMARY

A longitudinal study of 161 HIV-positive patients seen at "Pedro Kouri" Institute of Tropical Medicine was conducted to assess the influence of viral recombination in the outcome of patients infected by the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). The cohort was divided into two groups: Recombinant and Non Recombinant, depending on the viral subtype or recombinant form accounting for the infection. The participants from each group were observed for 18 months and compared in terms of time to developing AIDS, frequency of opportunistic diseases, survival and speed of reduction of CD4 T lymphocytes. Average time to AIDS was  $4.09 \pm 3.8$  years for patients in the Recombinant group and  $3.62 \pm 2.56$  years for patients in the Non Recombinant group (KW 0.14  $p=0.73$ ). The survival probability at 10 years after diagnosis was 16 % for Recombinant group and only 8 % for Non Recombinant group (Log Rank 0.11  $p=0.73$ ). The CD4 T lymphocytes decreased at a rate of  $86.29 \pm 70.27$  cell/ $\mu$ l per year in patients of the Recombinant group and  $117.96 \pm 190.6$  cel/ $\mu$ l per year in patients of the Non Recombinant group ( $t$  1.36  $p=0.17$ ). We concluded that patients of the Recombinant group had slower progression to AIDS and higher survival probability at 10 years compared to the patients in the Non Recombinant group, although these differences were not statistically significant.

**Key words:** Recombination, HIV, outcome

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rivera Morales LG, Itza E, Cruz G. Diversidad genética del Virus de Inmunodeficiencia Humana. Una perspectiva general. *Rev Salud Nut.* 2005;6(1):12-5.
- Peeters M, Sharp PM. Genetic diversity of HIV-1: the moving target. *AIDS.* 2000;14(3):5124-64.
- Thomson M, Casado G, Posada D, Sierra M, Nájera R. Identification of a novel HIV-1 complex circulating

- recombinant form (CRF18\_cpx) of Central African Origin in Cuba. *AIDS.* 2005;19:1115-63.
- Gross KL, Porco TC, Grant RM. HIV superinfection and viral diversity. *AIDS.* 2004;18(11):1513-33.
- Nájera R, Delgado E, Perez A. Genetic recombination and its role in the development of the HIV-1 pandemic. *AIDS.* 2002;16(4):S3-S12.
- Van Opijaen T, Seeringa RE, Brerlyst Mc, Pollakis GP, Zetteberg V, Salminas M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 have distinct Long Terminal Repeats that determine the replication rate in a host cell specific manner. *J Viral.* 2004;78(7):3675-88.
- Cuevas M, Thomson M, Villahermosa M, Ruibal I, Díaz H, Vázquez de Parga, et al. Epidemiología del VIH en Cuba. *AIDS.* 2002;16:1643-53.
- Sierra M, Pérez L, Thomson MM, Delgado E, Casado G, Nájera R. Identification of diverse phylogenetically related HIV-1 BG intersubtype recombinant viruses in Cuba, including a novel recombinant form CRF20\_BG. In Program and abstracts of the 12 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston, MA, USA 2005 Feb 22-25; abstract 359. Alexandria (VA): Foundation for Retrovirology and Human Health; 2005.
- Center of Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescent and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1993;41:1-9.
- Kanki PG, Traversa KV, Hajej C, Marlib RG. Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet.* 1994;343:943-6.
- Weissman R, Kalumkovich B, Borkow G. Infection by different HIV-1 subtypes B and C, results in a similar immune activation profile despite distinct immune backgrounds. *J Acquired Immune Def Syndr Hum Retrov.* 1999;21:157-63.
- Yang C, Li M, Newman R. Genetic diversity of HIV-1 in western Kenya: subtype specific differences in mother to child transmission. *AIDS.* 2003;17:1167-674.
- Peeters M, Vincent R, Perret JL, Lasky M, Patrel D, Fenyo EM. Evidence for differences in MT2 cell tropism according to genetics subtypes of HIV-1: synsytium inducing variants seen rare in subtype C HIV-1 viruses. *J Acquired Immune Def Syndr Hum Retrov.* 1999;20:115-21.
- Bustcher MT, Althaus CL, Muller V. Recombination in HIV and the evolution of drug resistance: for better or worse. *Broccassays.* 2004; 26(2):180-8.
- Elbert T. Comparative analysis of HIV-1 viral load assays on subtype quantification. *AIDS.* 2002;29:330-9.
- Alaeus A, Lidman K, Bjorman A, Gieseck J, Albert J. Similar rate of disease progression among individuals infected with HIV-1 subtypes A-D. *AIDS.* 1999;13:901-7.
- Laurent C, Bourgeois H, Faye M, Morgnotov R, Seydi M, Gueye M, et al. No differences in clinical progression between patients infected with the predominant recombinant form CRF02\_AG and the patients not infected with CRF02\_AG in western and west central Africa. *J Infect Dis.* 2002;186:486-92.
- Kaleebu P, French N, Mahe C, Yirell D, Watera C, Lyagoba F, et al. Effect of human immunodeficiency virus type 1 envelope subtypes A and D on disease progression in a large cohort of HIV-1 positive persons in Uganda. *J Infect Dis.* 2002;185:1244-250.
- O'Brien N, Hartigan P. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4 lymphocytes counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med.* 1996;334:426-31.
- Ducombe C, Kerr SJ, Roxrungthan K, Dore G, Mathew L, Emery S. HIV disease progression in a patient cohort treated via a clinical research network in a resource limited setting. *AIDS.* 2005;19:168-9.
- Vanter FD. The natural history of HIV infection. *South Afr J Med.* 2002;8:12-5.

Recibido: 22 de junio de 2007. Aprobado: 20 de septiembre de 2007.

Dr. Carlos Miguel Fonseca Gómez. Calle 13 No. 4405 entre 44 y 46, municipio Playa. Ciudad de La Habana. CP 1400. Habana 13. Correo electrónico: carlosfg@ipk.sld.cu