

Conteo CD4+ y carga viral en la evolución clínica de pacientes con vih-sida en Las Tunas

CD 4+ Count and Viral Load in the Clinical Evolution of Patients with HIV-AIDS in Las Tunas

Autores: Dra. Jenny Hernández Betancourt*, Dr. Orlando R. Serrano Barrera**, Dr. Eduardo Reyes Leyet***.

* Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas.

** Especialista de II Grado en Inmunología. Máster en Ciencias en Enfermedades Infecciosas. Investigador Agregado. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas.

*** Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Infectología. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Las Tunas.

Correspondencia a:

Dra. Jenny Hernández Betancourt

E-mail: jenny@ltu.sld.cu

RESUMEN

La comprensión de la inmunopatogénesis de la infección por vih-sida es un requisito para mejorar racionalmente los tratamientos disponibles y desarrollar inmunoterapias y vacunas. Se estudiaron 314 sujetos con diagnóstico confirmado de esta infección en la provincia de Las Tunas, en el periodo comprendido entre enero de 1986 hasta diciembre de 2011, según los criterios establecidos en el programa cubano para el control de la enfermedad. Se calcularon las frecuencias para las variables: sexo, municipio de residencia, estadio de la enfermedad, progresión clínica, enfermedades coexistentes, conteo de CD4, carga viral y protocolo de tratamiento. El sexo masculino predominó en la muestra de estudio (79,4%) y en los progresores rápidos (77,3%). El tiempo medio estimado de progresión a sida fue de 3,6 años. Los pacientes con más de diez años de infectados tuvieron niveles sanguíneos por encima de 500 células CD4+/ μ L. Los dos

esquemas de tratamiento antirretroviral más empleados fueron Zidovudina – Lamivudina – Nevirapina y Estavudina - Lamivudina – Nevirapina, con cifras aceptables para las cifras de linfocitos T CD4+ y la viremia. Más de la cuarta parte de los portadores asintomáticos mantuvieron niveles de células T CD4+ en valores normales, proporción que se reduce a una quinta parte en los enfermos de sida. La muestra estudiada de sujetos infectados por el vih-sida de la provincia de Las Tunas tiene características similares a lo reportado para la epidemia en Cuba.

Palabras clave: VIH; SIDA; INMUNODEFICIENCIA; CONTEO DE CÉLULAS CD4+; CARGA VIRAL; TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.

Descriptores: SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA; ANTÍGENOS CD4; TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA.

ABSTRACT

The understanding of the immunopathogenesis of the HIV-AIDS infection is a requisite to rationally improve the available treatments and to develop immunotherapy and vaccination. A sample of 314 individuals with a confirmed diagnosis of the infection from Las Tunas province was studied from January, 1986 to December, 2011, according to the current criteria from the Cuban program for the control of the disease. The frequencies for the variables were: sex, municipality of residence, disease phase, clinical progression, co-infections, CD4 counts, viral load and treatment protocol. Males prevailed in a 79, 4 % in the sample and 77, 3 % in the fast progressive patients. The progression time to AIDS was calculated in 3, 6 years. Those patients infected for more than 10 years had blood levels above 500 CD4+ cells/ μ L. The most widely used antiretroviral treatment schedules were zidovudine – lamivudine – nevirapine and stavudine - lamivudine – nevirapine, with acceptable figures for levels of both CD4+ T lymphocytes and viremia. More than a quarter of the asymptomatic carriers had normal levels of CD4+ T, but the proportion falls to a fifth in AIDS sick patients. The sample of the individuals infected by HIV in Las Tunas province had similar characteristics to those previously reported for the epidemic in Cuba.

Key words: HIV; AIDS; IMMUNODEFICIENCY; CD4+ T CELL COUNT; VIRAL LOAD; ANTIRRETROVIRAL THERAPY.

Descriptors: ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME; ANTIGENS, CD4; ANTIRETROVIRAL THERAPY, HIGHLY ACTIVE.

INTRODUCCIÓN

El curso de la infección por el vih puede variar dramáticamente, aún si el contagio primario proviniera de la misma fuente. La comprensión de la inmunopatogénesis de la infección es el principal prerrequisito para mejorar racionalmente las estrategias terapéuticas y para desarrollar inmunoterapias y vacunas profilácticas. (1)

El considerable número de fármacos antirretrovirales disponibles, los métodos más sensibles de monitorización de la carga viral y la posibilidad de determinar las resistencias hacen que los tratamientos deban ser mucho más individualizados, para conseguir en cualquier circunstancia el objetivo de una carga viral indetectable. (2,3) Este enfoque ha asegurado una disminución importante de la mortalidad por sida y una mejoría sustancial de la calidad de vida de las personas que viven con vih en Cuba. (4)

Es el propósito del presente trabajo mostrar algunos elementos relacionados con los resultados clínicos, de laboratorio y de respuesta al tratamiento en individuos con vih-sida en la provincia de Las Tunas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal, que incluyó a los pacientes con diagnóstico confirmado de infección con el vih/sida en la provincia de Las Tunas, en el periodo comprendido entre enero de 1986 hasta diciembre de 2011, de acuerdo con los criterios establecidos al respecto en el programa nacional para el control de esta enfermedad. La muestra estuvo formada por los infectados con diagnóstico confirmado, según los criterios vigentes en el país y que comprenden al menos un *Western-blot* positivo, así como una determinación del conteo de células T CD4+ y una cuantificación de la carga viral en el periodo de estudio.

Siempre que fue posible, se calcularon las frecuencias (número total y porcentaje) para las variables: sexo, municipio de residencia, estadio de la enfermedad, progresión clínica, enfermedades coexistentes, conteo de CD4, carga viral y protocolo de tratamiento.

Se revisó la base de datos provincial para el control y seguimiento de los casos seropositivos y enfermos. Se realizó el análisis estadístico descriptivo a través del valor porcentual y no se consideró la posibilidad de asociaciones significativas para proceder al análisis inferencial, con las respectivas pruebas para una $p < 0.05$. Los tamaños muestrales variaron de acuerdo con la característica evaluada en dependencia de la disponibilidad de información en la base de datos en cada una de las variables analizadas. En los pacientes con más de una determinación del conteo de CD4 o de la carga viral se calcularon los valores promedios.

No se emplearon procedimientos invasivos, pues no se trabajó con ningún tipo de muestra biológica, debido a que ya se contaba con los resultados de laboratorio, a partir del seguimiento establecido nacionalmente en el programa para el control de la infección por vih/sida. En todo momento se protegió la privacidad de los sujetos estudiados y se mantuvo la confidencialidad de los resultados, sin divulgar a terceros ni publicar dato alguno, que permita la identificación ni pueda traer consecuencia alguna para los participantes.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Cuba ha puesto en práctica, desde hace varios años, un programa nacional de prevención y control de la infección por vih, que tiene como principal misión la de contactar, entrevistar y seguir serológicamente por un año, a todos los contactos sexuales de los individuos que se diagnostican como seropositivos al virus. El diagnóstico temprano de la enfermedad garantiza que la introducción del tratamiento antirretroviral sea oportuno para lograr el máximo beneficio inmunológico al paciente. (5)

Se estudiaron 314 individuos seleccionados a partir de los datos de los pacientes registrados en la base de la provincia de Las Tunas: 212 portadores asintomáticos del virus y 102 personas que fueron clasificadas en estadio sida en algún momento de su evolución entre 1998 y 2011. El sexo masculino predominó, tanto en la muestra de estudio en general (79,4%), como en los progresores rápidos (77,3%); en este último caso se consideraron aquellos sujetos que llegaron al estadio sida en menos de cinco años después del diagnóstico. El municipio de Las Tunas aportó el mayor número de seropositivos y enfermos, con 42,7% y 66,7%, respectivamente. El debut clínico de sida se presentó en ocho casos. Tomando como punto de partida el momento del diagnóstico, el tiempo medio estimado de progresión a sida fue de 43,5 meses (3,6 años). El 62,5% de los casos estaba coinfectado con tuberculosis.

No se conocen con certeza los factores que pueden determinar la variación en el tiempo de progresión a sida. De forma global, pueden ser agrupados en tres categorías: virulencia de la cepa viral, propiedades del hospedero infectado, relacionadas con la respuesta inmunológica o la susceptibilidad genética, y factores ambientales, de tipo infeccioso o no. (5,6)

Entre 5 y 10% de los infectados se consideran progresores lentos o no progresores y se caracterizan, porque, en ausencia de antirretrovirales, permanecen asintomáticos por más de 10 años sin deterioro inmunológico y con cargas virales bajas o no detectables,

mientras que un 10% desarrolla sida en menos de 5 años (progresores rápidos). (5,6) En países como Estados Unidos, el tiempo promedio de infección hasta el fallecimiento es de 10 años, mientras que en otro estudio, realizado en las provincias de Villa Clara y Cienfuegos, la mayoría de los pacientes presentó un tiempo promedio de evolución de 4 años. (7)

El promedio de linfocitos T CD4+ en asintomáticos y en casos sida se muestra en la **tabla 1**. Si bien se aprecia una reducción progresiva del número de estas células, como cabría esperar en la evolución de la enfermedad, llama la atención que los pacientes con más de diez años de infectados tienen niveles sanguíneos por encima de 500 células/ μ L. En ambos grupos el mayor porcentaje (64,2% y 47,1%, respectivamente) oscila entre 200 y 500 células/ μ L. Los factores genéticos del hospedero pueden influir en las manifestaciones clínicas de la infección por vih y tienen un impacto importante en los puntos de equilibrio viral y en la velocidad de la progresión de la enfermedad. (1)

TABLA 1. Conteo promedio de células T CD4+ y tiempo de evolución en individuos diagnosticados con vih/sida en Las Tunas, 1988 – 2011

	≤ 1 año		1 a 5 años		5 a 10 años		> 10 años		Total
	No.	CD4	No.	CD4	No.	CD4	No.	CD4	No.
Asintomáticos	24	584,7	62	432,7	31	427,6	1	756	118
SIDA	16	420,2	53	391	14	323,7	4	557,8	87
Total	40		115		45		5		205

Entre los 15 esquemas de tratamiento antirretroviral aplicados a los pacientes que debutaron con sida en el orden clínico o de laboratorio, los dos más empleados fueron: Zidovudina (AZT) - Lamivudina (3TC) – Nevirapina (NEV) y Estavudina (D4T) - Lamivudina (3TC) - Nevirapina (NEV). Aunque el número de individuos estudiados en la muestra que aquí se presenta es pequeño, pueden considerarse aceptables las cifras de linfocitos T CD4+ y los valores de viremia que aparecen en la **tabla 2**.

TABLA 2. Conteo de células T CD4+ y carga viral promedios en sujetos con sida, según el esquema de terapia antirretroviral

	Casos en estadio SIDA	Progresores rápidos

	No.	CD4	No.	CV	No.	CD4	No.	CV
AZT,3TC,NEV	49	340,2	38	95809,4	39	331,5	32	92113,7
D4T,3TC,NEV	22	428,4	17	79228,1	16	436,0	14	67629,9

Además de que los conteos celulares de CD4 y la detección de las copias plasmáticas del virus son fuertes predictores del riesgo de progresar más rápidamente a sida, complicarse e incluso morir, también ejercen una poderosa influencia en la decisión de cuándo iniciar la terapia antirretroviral. (1,8)

Los trabajos que evalúan la eficacia del tratamiento antirretroviral, establecen como objetivo el descenso de la carga viral a valores por debajo de los niveles de detección, aseverando que tal disminución va acompañada de la preservación o mejoría de la función inmunitaria. (9) La terapia antirretroviral, al recuperar la función inmunitaria, suele reducir significativamente el riesgo de padecer una enfermedad oportunista, por lo que a medida que ha aumentado el acceso al tratamiento antirretroviral, las tasas de incidencia de casos de sida han disminuido, mejorando la calidad de vida de las personas que viven con el vih. (10) El Ministerio de Salud Pública reportó que la incidencia de enfermedades oportunistas indicativas de sida ha disminuido en 144% desde el 2001, cuando se inició el programa de tratamiento antirretroviral con acceso universal. (11) Estos fármacos han probado ser eficaces para controlar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia, tanto en adultos como en niños. (12,13)

En algunos estudios se ofrecen algunas evidencias de eficacia de los antirretrovirales. Su uso mostró ser altamente efectivo al extender la longevidad y mejorar la calidad de vida de la población afectada con el vih; casi la mitad de estos pacientes, en uno de los estudios, alcanzó un beneficio cuantificable significativo, inmunológico o virológico, después del uso de las drogas antivirales, y hubo una reducción sustancial en la emergencia de enfermedades oportunistas. (11,12)

Poco más de la cuarta parte de los portadores asintomáticos mantiene niveles de células T CD4+ en valores normales, proporción que se reduce a una quinta parte en los enfermos de sida (**tabla 3**). El número de enfermos con valores de linfocitos T CD4+ por debajo de los niveles compatibles con la inmunocompetencia (200 células/ μ L) triplica a los seropositivos, como cabría esperar.

TABLA 3. Conteo de células T CD4+ según el estadio de la enfermedad en casos diagnosticados con vih/sida en Las Tunas, 1988 – 2011

	Menor que 200		200-500		Más de 500	
	No.	%	No.	%	No.	%
Asintomáticos	9	9,5	61	64,2	25	26,3
SIDA	27	31,0	41	47,1	19	21,8

En el análisis de las diferencias entre los dos esquemas de tratamiento más empleados, de acuerdo con los niveles de células CD4+, se debe considerar el bajo número de sujetos incluidos en cada grupo, sobre todo para el esquema D4T/3TC/NEV (tabla 4).

TABLA 4. Conteo de células T CD4+ según el esquema de tratamiento en individuos con vih/sida en Las Tunas, 1988 – 2011

	Menor que 200		200-500		Más de 500	
	No.	%	No.	%	No.	%
AZT,3TC,NEV	20	40,8	22	44,9	7	14,3
D4T,3TC,NEV	4	18,2	13	59,1	5	22,7

La situación clínica, la cifra de linfocitos T CD4+ y la carga viral plasmática son los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas y monitorizar la efectividad del tratamiento antirretroviral. (14,15) Los intentos para evaluar la adherencia al tratamiento en la infección por vih/sida han sido múltiples; sin embargo perfeccionar la pesquisa de la no adherencia a partir de instrumentos fiables y específicos se impone, intentando explicar el número de casos tratados que se mantienen con bajos conteos celulares, con carga viral detectable y sin mejoría clínica. (16)

Entre otros beneficios de la terapia antirretroviral de alta actividad, deben señalarse la disminución de la morbilidad y la mortalidad en las poblaciones donde se ha introducido y generalizado su práctica, el aumento promedio del conteo global de células T CD4+, la disminución de la carga viral a niveles que permiten la acción del sistema inmune, la disminución de la tasa de transmisión madre a hijo, la prevención de las infecciones oportunistas y la posibilidad de reducir el riesgo de transmisión. (17,18)

Ninguno de los esquemas terapéuticos utilizados hasta el momento ha logrado erradicar la infección; se sabe que la terapia antirretroviral no es una cura para el vih, aunque ha sido altamente beneficiosa. Se plantea entonces que el éxito del tratamiento depende del

uso continuado, prolongado indefinidamente en el tiempo, de medicamentos que inhiben la replicación viral. (9,19)

En este trabajo se presenta una primera aproximación a la caracterización de laboratorio de los individuos infectados por el VIH en la provincia de Las Tunas. Se requiere de otros estudios y la evaluación de asociaciones que revelen relaciones que posibiliten la formulación de hipótesis y su verificación, de modo que se definan e implementen intervenciones para el mejor conocimiento de la epidemia en el territorio y, sobre todo, la reducción de su incidencia en la población de riesgo.

CONCLUSIONES

La muestra estudiada de sujetos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de la provincia de Las Tunas tiene características similares a lo reportado para la epidemia en Cuba, como el marcado predominio del sexo masculino y la tendencia ascendente, en tanto que el tiempo de progresión de los pacientes en estadio sida fue de 3,6 años, menor que el promedio descrito para el país.

Como promedio, el conteo de células CD4 se reduce con el tiempo de evolución de la enfermedad, tanto en portadores asintomáticos, como en casos en estadio sida, aunque los infectados con más de diez años de evolución mostraron como grupo valores normales de linfocitos T y una baja viremia.

De los dos esquemas de triterapia antirretroviral más empleados en la provincia, AZT-3TC-NEV y D4T-3TC-NEV, la segunda se relacionó con niveles más altos de recuperación de los niveles sanguíneos de células CD4+ y una menor carga viral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(4):297-307.
2. Bernardino JI, Xavier F, Montes ML, García-Puig J, Arribas JR. Hipertensión arterial, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(1):32-7.
3. GESIDA. National AIDS Plan recommendations on antiretroviral treatment in adults infected by human immunodeficiency virus (Update, February 2009) Documento de consenso. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(1):1-14.

4. Gala A, Berdasquera D, Pérez J, Pinto J, Suárez J, Joanes J. Dinámica de adquisición del VIH en su dimensión social, ambiental y cultural. *Rev Cubana Med Trop* 2007;59(2):90-7.
5. Oropesa González Lisset, Sánchez Valdez Lizet, Berdasquera Corcho Denis, Gala González Ángela, Pérez Ávila Jorge Lorenzo, Isela Lantero María. Debut clínico de SIDA en Cuba. *Rev Cubana Med Trop* [revista en la Internet]. 2007 Ago [citado 2013 Jul 15] ; 59(2): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602007000200009&lng=es.
6. Abrahantes Rodríguez Yeissel, Pérez Ávila Jorge, Kourí Cardellá Vivian, Fonseca Gómez Carlos, Baly Gil Alberto, Tápanes Fernández Thelma. Factores asociados a la progresión rápida a sida en individuos cubanos. *Rev Cubana Med Trop* [revista en la Internet]. 2010 Ago [citado 2013 Jul 15] ; 62(2): 146-153. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602010000200010&lng=es.
7. Machado M, Toledo MR, Pérez L, Escobar E, Torrecilla MC. Debut clínico de SIDA: presentación de dos casos. *Gac Méd Espirit* 2011;13(1). Disponible en URL: <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme>
8. Wolbers M, Babiker A, Sabin C, Young J, Dorrucci M, Chene G *et al*. Pretreatment CD4 cell slope and progression to AIDS or death in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy--the CASCADE collaboration: a collaboration of 23 cohort studies. *PLoS Med*. 2010 Feb 23;7(2):e1000239.
9. Reyes Corcho Andrés, Mosquera Fernández Miguel A., Bouza Jiménez Yanelka, Pérez Avila Jorge, Hernández Vivian, Jam Morales Blas *et al* . Impacto de la terapia antirretroviral de alta eficacia en la respuesta clínica e inmunoviológica en enfermos SIDA. *Rev Cubana Med Trop* [revista en la Internet]. 2007 Ago [citado 2013 Jul 15] ; 59(2): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602007000200011&lng=es.
10. Colautti M, Luppi I, Salamano M, Traverso ML, Botta C, Palchik V. Suministro de antirretrovirales en Argentina: Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, SIDA y ETS. *Rev Panam Salud Publica* 2009;25(1):62-68.
11. Oliva Venereo Dinorah de la Caridad, Saavedra Ramírez Clarivel, Viñas Martínez Arturo Luis, Noda Ortega Lizbet. Perfil clínico-epidemiológico del VIH/SIDA en la población femenina de Ciudad Habana 1986 - 2006. *Rev haban cienc méd* [revista en

la Internet]. 2010 Mar [citado 2013 Jul 15] ; 9(1): . Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2010000100010&lng=es.

12. Rodríguez MS, Scignì A, García P, Bologna R, Barboni G et al. Tratamiento antirretroviral de gran actividad en niños VIH positivos. Evolución de la enfermedad relacionada con parámetros clínicos. Arch Argent Pediatr 2009; 107(3):212-220.
13. Machado M, Casas PM, Luna D. Atención secundaria de pacientes con VIH/SIDA en el Hospital General Camilo Cienfuegos. Gaceta Médica Espirituana 2010;12(3). Disponible en URL: <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme>
14. Ortega González L, Pérez Ávila J. Pautas para el manejo de la infección por VIH-sida. Instituto de Medicina Tropical. La Habana, 2007.
15. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida. Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2012). Enferm Infecc Microbiol Clin 2012;30(6):e1–e89.
16. Varela M T, Salazar I C, Correa D, Duarte C, Tamayo J A, Salazar A E. La evaluación integral de la adherencia al tratamiento en mujeres con VIH/sida: validación de un cuestionario. Colombia Médica 2009 ;40(4).
17. Hernández Requejo Daymé, Pérez Ávila Jorge. Causas de cambio de tratamiento en un grupo de pacientes VIH/SIDA cubanos. Rev Cubana Invest Bioméd [revista en la Internet]. 2010 Jun [citado 2013 Jul 15] ; 29(2): 223-230. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002010000200007&lng=es
18. Bernardino de la Serna, J I; Xavier Zamora, F; Luisa Montes, M; García-Puig, J; Ramón Arribas, J. Hipertensión arterial, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y tratamiento antirretrovírico de gran actividad. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:32-7.
19. Machado Hernández M, Casas León P M, Luna González D. Atención secundaria de pacientes con VIH/SIDA en el Hospital General Camilo Cienfuegos. Gaceta Médica Espirituana 2010; 12(3). Disponible en URL: <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme>