

ARTÍCULO ORIGINAL

Aspectos inmunológicos en pacientes con VIH y terapia antirretroviral

Immunological aspects in patients with HIV and antiretroviral therapy

Yania Norman Garzón, Lucia Gómez Fraga, Ricardo Juan Lage, Yanet Díaz Sierra, Edilberto Díaz Reyes

Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

RESUMEN

Se realizó un estudio cuasiexperimental de tipo intervención terapéutica no controlado con el objetivo de evaluar la respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral, en pacientes con el diagnóstico de dicha enfermedad que iniciaron terapia antirretroviral, con seguimiento en el Hospital Clínico Quirúrgico "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, en los meses de marzo a mayo de 2014 y evaluación antes del inicio y a los nueve meses de la terapia. El universo fue de 31 pacientes con el criterio de inicio de dicho tratamiento ya fuera clínico o inmunológico. Las variables fueron: fase clínica, sexo, esquema de tratamiento, CD4, carga viral, respuesta inmunológica. Predominaron los casos no sida al inicio de la investigación. Tras aplicada la terapia antirretroviral se encontró respuesta inmunológica relevante pues la mayoría de los pacientes tuvo respuesta Excelente y Buena. A los 9 meses de la terapia disminuyó la carga viral a la indetectabilidad. La terapia antirretroviral produjo una respuesta inmunológica relevante.

Palabras clave: antirretrovirales; sida; TARVAE; respuesta inmunológica

ABSTRACT

A quasi-experimental study of therapeutic intervention uncontrolled type was performed in order to assess the immunological response to antiretroviral therapy in patients with the diagnosis of the disease that initiated antiretroviral therapy, at the Hospital "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" in Santiago de Cuba, from March to May 2014, besides evaluation before the start and after nine months of therapy. The universe was 31 patients with the criterion of beginning such treatment either clinical or immunologic. The variables were: clinical stage, sex, treatment regimen, CD4, viral load, immune response. AIDS cases not prevailed at the beginning of the investigation. It was applied after antiretroviral therapy and was found relevant immune response because most of the patients had excellent and good response. At 9 months of therapy decreased the viral load to undetectable. Antiretroviral therapy produced a significant immune response.

Keywords: antiretroviral drugs; AIDS; HAART; immune response

INTRODUCCIÓN

Cuba ha logrado mantener una baja tasa de crecimiento de VIH, constituyendo una excepción en el área del Caribe con una prevalencia en adultos por debajo de 0.1 %. La epidemia está caracterizada como de crecimiento lento y el nivel de incidencia de esta infección es mínimo en la población infantil.^{1,2}

Existen sólidas evidencias de que la terapia antirretroviral altamente activa ha revolucionado los horizontes de los enfermos con sida. Sistemáticamente se conoce de mejoras notables en el pronóstico y la calidad de la vida e importantes reducciones en la morbilidad y mortalidad, mostrando los enfermos cierta preservación de la función inmune.^{3,4}

Hasta 1987 no existía un paliativo y millones de personas morían por el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Sida), causado por este virus. Entre los años 1987 a 1990 se introdujo la Zidovudina en el tratamiento de los pacientes. En septiembre de 1995 se hizo evidente que la terapia combinada con dos antirretrovirales era más efectiva que la monoterapia, lo que dio lugar a la llamada era de las combinaciones.^{4,5}

La respuesta inmunológica a la terapia antirretroviral se expresa a través de la elevación de los niveles de celularidad CD4 y la

disminución de la carga viral, recientes estudios fundamentan el uso de las drogas específicas en estadios menos avanzados (intermedio) de la infección por VIH, fundamentalmente en pacientes con niveles de CD4 < 350 células/mm³ y niveles de carga viral > 55 000 copias de ARN/mL.^{6,7}

En Cuba se han realizado varios estudios de la respuesta inmune de los pacientes VIH/sida tratados con antirretrovirales. Con este trabajo nos proponemos conocer la respuesta inmunológica en un grupo de pacientes VIH/sida, así como los tipos de tratamientos utilizados.

MÉTODO

Se realizó un estudio cuasiexperimental de intervención terapéutica no controlada. El universo de estudio estuvo constituido por el total de pacientes con criterio clínico o inmunológico para el inicio de la terapia antirretroviral en los meses de marzo a mayo de 2014 con seguimiento en el Hospital "Juan Bruno Zayas" de Santiago de Cuba, este quedó conformado por 31 pacientes VIH/sida.

Se siguieron las pautas nacionales basadas en las recomendaciones de la OMS y de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) para la clasificación de los pacientes en casos sida los que presentaron conteos de CD4 inferiores a 200 células o presentaran infecciones oportunistas y casos no sida los que no se encontraron en la clasificación anterior, posteriormente se les realizó toma de sangre para evaluación inmunológica a través de la determinación de linfocitos CD4 y carga viral antes del inicio de la terapia antirretroviral luego se les impusieron los diferentes esquemas de tratamiento antirretroviral. Los esquemas de base indicados se ajustaron a las pautas del protocolo nacional utilizando los siguientes esquemas de tratamientos:

1. Zidovudina, lamivudina, nevirapina.
2. Estavudina, lamivudina, nevirapina; alternativa de 1 (tenofovir, lamivudina, nevirapina); otros esquemas (la combinación de otros medicamentos discutidos y aprobados por el comité nacional de tratamientos), a los 9 meses se realizó una evaluación de la terapia evaluando la respuesta inmunológica utilizando los mismos parámetros iniciales.

La variable respuesta inmunológica se agrupó en tres categorías: Excelente, Buena y Mala.

Los resultados se recogieron en una base de datos y se les aplicó el procesamiento estadístico correspondiente.

RESULTADOS

De los pacientes que iniciaron la terapia antirretroviral el 77.4 % les correspondió a los casos no Sida y un 22.6 % a los casos Sida (Tabla 1), siendo en proporciones similares en ambos sexos.

El predominio de los casos no sida sobre los casos sida, se debe a que en Cuba hay un programa nacional para la atención médica integral a estos pacientes, en la cual se hacen evaluaciones tempranas una vez diagnosticados y se cumplen pautas que indican el inicio de tratamiento con conteos inferiores a 350 células/mm³ incluso aun cuando no hallan clasificado como caso sida, todo con el objetivo de evitar enfermedades oportunistas y mejorar el estado inmunológico de los mismos.

Tabla 1. Pacientes según fase clínica y sexo

Fase clínica	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Caso sida	5	21.7	2	25.0	7	22.6
Caso no sida	18	78.3	6	75.0	24	77.4
Total	23	100	8	100	31	100

Al inicio del estudio el 77.4 % de los pacientes inició su terapia con el esquema 1 por estar este constituido por medicamentos con buen efecto antirretroviral y menos efectos tóxicos sobre el organismo, también desde el punto de vista económico son los medicamentos que el sistema nacional de salud les puede garantizar de acuerdo a sus costos y de forma gratuita a ellos (Tabla 2).

Las modificaciones de esquema de tratamiento a los 9 meses estuvieron influenciadas en los que cambiaron del 1 a alternativa del 1 por la toxicidad a la Zidovudina y el 100 % de los pacientes del esquema 2 a los cambios en el protocolo nacional por la toxicidad al sistema nervioso provocada por la Estavudina. No existiendo cambios terapéuticos por el criterio de modificación de los niveles de carga viral.

Tabla 2. Pacientes según esquemas de tratamiento.

Esquema de tratamiento	Inicio		9 meses	
	No.	%	No.	%
Esquema 1	24	77.4	20	64.5
Esquema 2	6	19.4	-	-
Alternativa del 1	-	-	9	29.0
Otros esquemas	1	3.2	2	6.5
Total	31	100.0	31	100.0

En cuanto a la variación que se observa de los linfocitos CD4 (Tabla 3), al inicio prevalecieron (71.0 %) los pacientes con un conteo de linfocitos CD4 entre 200 a 499 células/mm³; seguida de los que tienen menor o igual a 199 células con un 22.6 %, situación muy similar se observa a los 9 meses, con un 80.7 % de pacientes con conteos de CD4 entre 200 y 499 células/mm³; pero con una disminución de los pacientes con menos de 199 células/mm³ y el incremento de los pacientes que alcanzan más de 500 células/mm³.

Tabla 3. Pacientes según valores de linfocitos CD4

CD4	Inicio		9 meses	
	No.	%	No.	%
≥ 500 células	2	6.4	5	16.1
De 200 a 499	22	71.0	25	80.7
≤ de 199	7	22.6	1	3.2
Total	31	100.0	31	100.0

La carga viral de los pacientes (Tabla 4), al inicio del tratamiento antirretroviral el 87.1 % de ellos tenía una carga menor o igual a 100000 copias, mientras que a los 9 meses de implantada la terapia antirretroviral el valor de la carga viral descendió a indetectable en el 64.5 % de los pacientes.

Tabla 4. Pacientes según valores de carga viral

Carga viral	Inicio		9 meses	
	No.	%	No.	%
No detectable	-	-	20	64.5
≤ 100000	27	87.1	10	32.3
> 100000	4	12.9	1	3.2
Total	31	100.0	31	100.0

La recuperación del sistema inmunológico vista a través de la relación entre el incremento de los linfocitos CD4 y el control de la replicación viral con la disminución de la carga viral, se observó que el 93.5 % de los pacientes (Tabla 5) tuvieron respuesta inmunológica excelente y buena, pero llama la atención que hubo un 6.5 % de los casos con mala respuesta.

Tabla 5. Pacientes según respuesta inmunológica

Respuesta inmunológica	Pacientes	
	No.	%
Excelente	20	64.5
Buena	9	29.0
Mala	2	6.5
Total	31	100

DISCUSIÓN

La infección por el VIH constituye actualmente un problema de salud pública a nivel mundial debido al aumento mantenido del número de personas infectadas. La epidemia ha sido vista desde su dimensión social, económica y política, en su relación con otras infecciones de transmisión sexual; sin embargo, todavía quedan algunas brechas en el conocimiento del papel del individuo como ser vulnerable de adquirir la infección, que pudieran resumirse en un proceso dinámico en el cual se involucran diferentes factores (sociales, ambientales y culturales).²

En Cuba, la incidencia de los casos VIH positivos continúa incrementándose, a pesar de las campañas de prevención contra la enfermedad; mientras que el pronóstico indicó que se espera que la

misma mantenga su tendencia ascendente. Esto pudiera deberse a que gran parte de la población aún no percibe el riesgo de infectarse, por lo que continúan teniendo relaciones sexuales desprotegidas, aumentando la probabilidad de contagio.⁸

En nuestro estudio se observó el predominio del sexo masculino 23 pacientes; este parámetro se comportó proporcionalmente a la epidemia de VIH/sida en Cuba y el mundo.²

En cuanto a la fase clínica al inicio de la investigación predominaron los casos no Sida, en estudios realizados para evaluar el riesgo de morir en pacientes VIH según conteos de CD4+ e inicio oportuno (conteos superiores a 350 células) o diferido (conteos inferiores a 200 cél) de la terapia antirretroviral se demostró que el riesgo de muerte y aparición de complicaciones estuvo incrementado en más del 90 % de los pacientes que difirieron la terapia.⁸ Otra bibliografía⁹ consultada mostró al comparar la evolución de dos grupos de pacientes con inicio de terapia con conteos de linfocitos CD4 de más de 500 y menos de 350 células/mm³, como tuvieron mejor evolución clínica sin la aparición de complicaciones y menos riesgos de morir los que la iniciaron con conteos superiores a 500 células/mm³.

Las pautas nacionales de seguimiento de pacientes con VIH han establecido diferentes esquemas terapéuticos en dependencia de la combinación de los fármacos antirretrovirales.¹⁰

Algunos autores¹¹ señalan, como posibles causas de cambio de tratamiento la no disminución de la carga viral, en nuestro estudio los cambios de tratamiento se realizaron por reacciones adversas. En un estudio realizado sobre las causas para cambio de tratamiento en pacientes con terapia antirretroviral se detectó como principal, las reacciones adversas seguidas por la falta de adherencia, lo que se correspondió con la causa de cambio de esquema 1 a otros esquemas.¹¹

El recuento de linfocitos CD4 mide el número de células CD4 del sistema inmunológico con este receptor en la sangre y es un buen indicador del daño inmunológico y de la progresión del VIH. Cuanto menor sean los niveles del mismo, mayor riesgo de infección tendrá. El recuento de ellas también indica la forma en que responde al tratamiento actual; un recuento bajo muestra que los medicamentos antirretrovirales no lo han recuperado.

De forma general la terapia antirretroviral siendo aplicada oportunamente facilitó la recuperación inmunológica y en los casos en los que no se logró, estuvo en relación con los pacientes con diagnóstico tardío de la enfermedad (debut sida) lo que hace más compleja la recuperación tras el tratamiento antirretroviral. Por lo que

actualmente hay tendencia a iniciar terapia con conteos altos de linfocitos CD4.¹²

A pesar que en el estudio se observó recuperación inmunológica existen algunos autores que relacionan de forma negativa los análogos como el AZT sobre la misma, también se recoge en el trabajo de Moore y colaboradores, aunque para incrementos linfocitarios inferiores de 50 células/mm³ tras 6 meses de TARGA.¹³

La posible explicación de esta influencia negativa la encontraríamos en la mielotoxicidad de estos fármacos que inhiben la capacidad medular para generar precursores de linfocitos T CD4 al interferir en la síntesis de DNA.¹⁴

Zoufaly y colaboradores¹⁶ en su trabajo de respuesta inmunológica con discordancia virológica mostraron que tras 6 meses de terapia antirretroviral la mayoría de los pacientes presentó incremento de los valores de linfocitos CD4.

Otro parámetro importante a evaluar fue la disminución de la carga viral, en nuestra investigación se logró el viaje a la indetectabilidad del mayor número de pacientes. Con la disminución de la carga viral se logra disminuir también la posibilidad de transmisión de VIH esto fue corroborado en el conocido ensayo aleatorio, controlado HPTN 052 que incluyó parejas heterosexuales VIH+ serodiscordantes, donde se confirmó la magnitud del beneficio preventivo que presenta el inicio temprano del TARV, que redujo la transmisión de VIH en la rama de tratamiento inmediato (vs. demorado) en un 96 %, lográndose la disminución de la carga viral a valores indetectables en los pacientes infectados¹⁴

Otros autores^{10,15} al evaluar la respuesta inmunológica tras terapia antirretroviral vista desde el incremento del valor del conteo de CD4 y la disminución de la carga viral en sus investigaciones demostraron la eficacia de la TARVAE.

CONCLUSIONES

La respuesta inmunológica se calificó como relevante ya que el mayor por ciento tuvo respuesta catalogada como Excelente y Buena.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anuario Estadístico de Cuba 2010. Cuba y los Objetivos de Desarrollo del Milenio. ONEI. Edición; 2011.
2. Miranda Gómez O, Fariñas Reinoso AT, Coutín Marie G, Nápoles Pérez M, Lara Fernández H, Lago Alfonso T. Comportamiento de la epidemia de VIH en Cuba 2012 [Internet]. 2012 [citada 15 sept 2014]; [aprox. 10 p.]. disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202012/vol1%202012/tema02.htm>
3. Kilmarx P. Global Epidemiology of HIV. Curr Opin HIV AIDS [Internet]. 2010 [citado 29 Jun 2016]; 4(4):240-6. Disponible en: <http://knoledgecentre/HIVdata/globareport/>
4. Idele P, Gillespie A, Poth T, SizukiCh, Mahy M, Kasedde S. Epidemiology of HIV and AIDS among adolescents: current status, inequities and data gaps. J. Acquir Immune Defic SyndrS. [Internet]. 2014 [Citada 15 sept 2016]. disponible en: <http://www.jaids.com>
5. Pérez Santos L. Resistencia a las drogas antirretrovirales y diversidad genética del VIH 1 en Cuba". [Internet]. La Habana: Instituto Pedro Kouri; 2010 [citado 31 mar 2016]. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/309/1/lisette_perez.pdf
6. National Center for HIV, STD, and TB Prevention, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) Atlanta Georgia. Guide lines for using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations of the panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. MMWR [Internet]. 2002 May. [citada 28 Sept 2014]; 51(RR7). Disponible en: mmwrq@cdc.gov
7. Bouza Y, Reyes A, Pentón L, León C, Bouza Y. Evaluación de la respuesta clínica e inmunológica a la TARGA en enfermos SIDA de dos provincias cubanas. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2006 [citada 26 sept 2016]; 58(1): [aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v58n1/mtr13106.pdf>
8. Kitahata M M, Gange S J, Abraham A G, et al .Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for hiv on survival. N Engl J Med [Internet]. 2009 [citada 26 sept 2016]; 360:1815-1826. Disponible en: <http://www.freemedicaljournals.com>
9. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med [Internet]. 2015 Aug [citada 26 sept 2016]; 373:795-807. Disponible en: <http://www.freemedicaljournals.com>
10. Soto LE, Herrera E. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral en adultos [Internet] 2011. [citada 26 sept 2016]. Disponible en <http://www.imss.gob.mx/quiasclinicas/guias>
11. Hernández Requejo D, Pérez Ávila J. Causas de cambio de tratamiento en un grupo de pacientes VIH/SIDA cubanos. Rev

- Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2010 [citada 26 sept 2016]; 29(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v29n2/ibi07210.pdf>
12. Ministerio de Salud Pública. Plan estratégico nacional para la prevención y el control de las ITS y el VIH/SIDA | 2014-2018. La Habana: MINSAP; 2013. [citada 26 sept 2016]. Disponible en: <http://files.sld.cu/sida/files/2014/03/pen-primera-parte.pdf>
 13. Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. J Acqui Immune Def Synd (1999). 2005;40(3):288-93.
 14. Reust. Carin E. Common Adverse Effects of Antiretroviral Therapy for HIV Disease. Am Family Phys. 2011; 83(12): 1443-51.
 15. Zoufaly A, An Der Heiden, M Kollan et.al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy. J Infec Dis [Internet]. 2011 [citado 22 dic 2014]; 203(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208929>

Recibido: 7 de abril de 2016

Aprobado: 26 de septiembre de 2016

Dra. Yania Norman Garzón. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Laboratorio Clínico. Instructora. Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba. **Email:** norman@infosol.gtm.sld.cu