



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
**Universidad del Perú. Decana de América**

Facultad de Medicina  
Unidad de Posgrado  
Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Factores asociados a la evolución del recuento de  
linfocitos CD4 como marcador de la respuesta  
inmunológica en los pacientes naive adultos VIH  
positivos que reciben tratamiento antiretroviral  
(TARGA) en el Perú**

**TESIS**

Para optar el Título de Especialista en Medicina de Enfermedades  
Infecciosas y Tropicales

**AUTOR**

Zila Patricia CABALLERO NOPO

**ASESOR**

Pedro Gustavo VALENCIA VÁSQUEZ

Lima, Perú

2007



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Caballero Z. Factores asociados a la evolución del recuento de linfocitos CD4 como marcador de la respuesta inmunológica en los pacientes naïve adultos VIH positivos que reciben tratamiento antiretroviral (TARGA) en el Perú [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

---

**A LA MEMORIA DE MI PADRE**

## RESUMEN EJECUTIVO DE LA INVESTIGACIÓN

### TITULO

FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCION DEL RECUENTO DE LINFOCITOS CD4 COMO MARCADOR DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LOS PACIENTES NAIVE ADULTOS VIH POSITIVOS QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL EN EL PERU

**Autor responsable del proyecto:** Dra. Zila Patricia Caballero Nopo

**Asesor:** Dr. Pedro Valencia Vasquez

**Palabras Clave:** Linfocitos T –CD4, Respuesta Inmunológica, Tratamiento antiretroviral.

### Definición del problema

En nuestro país, al inicio del programa de tratamiento antiretroviral, el 82.99% de pacientes, no habían recibido antes drogas antiretrovirales. De estos, el 90.7% tenían estadio diagnóstico de SIDA, según los criterios CDC-1993. El nivel de CD4 basal fue menor de 50 células/mm<sup>3</sup> en el 31.9%, menor de 100 células/mm<sup>3</sup> en el 50% y menor o igual a 200 células/ml en el 76.4%. Se espera que con el tratamiento antiretroviral, exista supresión de la replicación viral y recuperación del nivel de linfocitos CD4, pues con ello se tiene una adecuada protección contra las infecciones oportunistas. Sin embargo, la recuperación inmunológica es variada y su correlación con la presencia de supresión virológica no es exacta. Ello implica que aun con la terapia antiretroviral, pueden existir pacientes con pobre o insuficiente respuesta inmunológica susceptibles a infecciones oportunistas y progresión clínica de la enfermedad. Es por tanto, necesario determinar el comportamiento del nivel de CD4 e identificar los factores asociados a su evolución, en la cohorte de pacientes que recibe tratamiento a través del programa del Ministerio de Salud. Ello contribuirá a la actualización de los criterios técnicos de manejo y seguimiento de los pacientes y los esquemas de tratamiento incluidos en las normas de administración de la terapia antiretroviral en nuestro país

### Formulación del problema

La cohorte de pacientes en tratamiento antiretroviral en el Perú, no es evaluada con indicadores o criterios que permitan medir la recuperación inmunológica a través de la evolución del CD4 e identificar la susceptibilidad a infecciones oportunistas.

### Hipótesis de estudio:

- a) Hipótesis de objetivo 1. Existe asociación entre edad, sexo, tipo de esquema de tratamiento, nivel de carga viral basal y supresión virológica a corto plazo, con el incremento del nivel de CD4 en pacientes naïve a los 24 meses de tratamiento.
- b) Hipótesis de objetivo 2. Existe asociación entre edad, sexo, tipo de esquema de tratamiento, nivel de carga viral basal y supresión virológica a corto plazo con el incremento de CD4 en 50 o más células / ml a los 6 meses de tratamiento.

### Objetivos de la investigación

#### a. Objetivo General

Determinar la asociación del sexo, edad, tipo de esquema de tratamiento antiretroviral, carga viral basal y supresión virológica temprana al tercer mes, con la evolución del

recuento de linfocitos CD4 en los pacientes adultos naïve con VIH/SIDA que reciben tratamiento antiretroviral (TARGA) por dos años con tres drogas en el Perú.

**b.Objetivos específicos:**

b.1. Analizar la asociación de la edad, sexo, tipo de esquema de tratamiento, carga viral basal y presencia de supresión virológica temprana al tercer mes de tratamiento; en el incremento del nivel de CD4 a los 24 meses de tratamiento.

b.2. Analizar el incremento de CD4 mayor o igual de 50 células /mm<sup>3</sup> a los 6 meses de tratamiento antiretroviral, como indicador de buena recuperación inmunológica.

**Metodología**

Es un estudio observacional longitudinal, descriptivo.

**Población del estudio**

Todos los sujetos incluidos en el estudio pertenecen a la cohorte de pacientes con diagnóstico confirmado de infección por VIH SIDA que reciben tratamiento antiretroviral dentro del programa de acceso universal dirigido por el Ministerio de Salud del Perú (Programa TARGA). Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 15 años, de ambos sexos, participantes del programa TARGA, con diagnóstico VIH confirmado por Western Blot, sin antecedente previo de tratamiento antiretroviral para el VIH (paciente naïve), que se encontraban recibiendo tratamiento antiretroviral con tres drogas por al menos dos años, que ingresaron al programa entre Mayo 2004 y Abril 2006, procediendo de todas las regiones del país. Un total de 2097 pacientes que iniciaron tratamiento antiretroviral con tres drogas en este periodo, fueron monitorizados durante 24 meses y fueron incluidos en este estudio, al cumplir con los criterios de inclusión y exclusión y contar con la información necesaria en la base de datos del registro de las atenciones del programa TARGA en el Instituto Nacional de Salud.

Para el análisis, los pacientes fueron distribuidos en tres grupos de acuerdo a su medición basal de CD4:

- Primer grupo: CD4 basal < o igual a 200 células / mm<sup>3</sup>
- Segundo grupo: CD4 basal de 201 a 350 células / mm<sup>3</sup>
- Tercer grupo: CD4 basal > 350 células / mm<sup>3</sup>

Se evaluaron los siguientes indicadores de eficacia en cada grupo:

- Media con intervalo de confianza al 95% del incremento del CD4 entre el valor basal y el control del mes 24
- Media con intervalo de confianza al 95% del incremento del valor de CD4 en cada control.
- Proporción de pacientes que presentan un incremento de 50 células/ul a los 6 meses de TARGA.

**Variables del Estudio**

Variables Independientes: Sexo, edad, esquema de tratamiento antiretroviral, carga viral basal, carga viral al tercer mes de tratamiento antiretroviral

Variable Dependiente: Evolución del nivel de linfocitos CD4 en los pacientes que reciben TARGA

**Análisis de Datos:** Los datos obtenidos se analizaron utilizando el programa SPSS versión 12.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

El análisis estadístico para determinar la asociación ha sido estratificado según el nivel de CD4 basal. Se ha realizado análisis bivariado, en donde se busca asociación ( $p < 0,05$ ) de la variable dependiente con cada una de las variables de estudio (tabla ANOVA).

### **Conclusiones y recomendaciones**

1. El estudio demuestra que la recuperación del CD4 en pacientes con VIH en tratamiento antiretroviral de la cohorte en el Perú es lenta y el valor medio del incremento a los dos años en los pacientes naïve es menor a 202 células/mm<sup>3</sup>.
2. De acuerdo a la hipótesis planteada, en ningún grupo del estudio se encontró asociación entre la edad o el tipo de esquema de tratamiento antiretroviral y el incremento del CD4 a los 24 meses. Si se encontró asociación significativa ( $p < 0,05$ ) entre las variables sexo, carga viral basal y carga viral indetectable al tercer mes de tratamiento con el incremento del CD4 a los 24 meses, para el grupo que inició tratamiento con menor nivel de CD4 (<200 células/mm<sup>3</sup>). Y en el grupo con CD4 basal mayor de 350 células/mm<sup>3</sup> solo hubo asociación significativa con el nivel de carga viral basal.
3. El grupo que tuvo menores valores basales de CD4, ha presentado el mayor incremento del CD4 a los 24 meses de TARGA, resultado concordante con algunos estudios de tiempo de seguimiento similar al presente estudio.
4. El 81% de los pacientes en tratamiento antiretroviral han incrementado al menos 50 células/mm<sup>3</sup> a los seis meses, siendo este un indicador arbitrario propuesto en el estudio para el monitoreo de la respuesta inmunológica.
5. No se ha encontrado asociación significativa entre el incremento del CD4 y el tipo de esquema de tratamiento antiretroviral recibido por los pacientes naïve.
6. Son necesarios otros indicadores para el monitoreo de la respuesta inmunológica, en los que se puedan evaluar los riesgos de complicaciones por afecciones oportunistas y el pronóstico de los pacientes.

## INDICE DE CONTENIDOS

<b>Capitulo I</b>	
<b>Planeamiento del Estudio.....</b>	<b>4</b>
<b>Descripción del problema.....</b>	<b>4</b>
<b>Fundamentos: Marco teórico.....</b>	<b>5</b>
<b>Formulación del problema.....</b>	<b>11</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>11</b>
<b>Objetivos de la investigación.....</b>	<b>11</b>
<b>Capitulo II</b>	
<b>Metodología.....</b>	<b>12</b>
<b>Tipo de estudio.....</b>	<b>12</b>
<b>Diseño de la investigación.....</b>	<b>12</b>
<b>Muestra del estudio.....</b>	<b>14</b>
<b>Variables del estudio .....</b>	<b>14</b>
<b>Operacionalizacion de las variables .....</b>	<b>15</b>
<b>Técnica y Método del trabajo .....</b>	<b>19</b>
<b>Tareas específicas para el logro de resultados .....</b>	<b>19</b>
<b>Procesamiento y análisis de los datos .....</b>	<b>20</b>
<b>Capitulo III</b>	
<b>Resultados del estudio .....</b>	<b>21</b>
<b>Discusión de los resultados .....</b>	<b>24</b>
<b>Conclusiones y recomendaciones .....</b>	<b>25</b>
<b>Capitulo IV</b>	
<b>Referencias bibliograficas .....</b>	<b>27</b>
<b>Capitulo V</b>	
<b>Anexos y tablas.....</b>	<b>29</b>

# **FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCION DEL RECuento DE LINFOCITOS CD4 COMO MARCADOR DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LOS PACIENTES NAIVE ADULTOS VIH POSITIVOS QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL (TARGA) EN EL PERU**

**Dra. Zila Patricia Caballero Nopo**

## **CAPITULO I**

### **1. PLANEAMIENTO DEL ESTUDIO**

#### **1.1. Descripción del problema**

La implementación del tratamiento antiretroviral gratuito en el país, desde el año 2004, ha significado el mejoramiento de las condiciones clínicas y de respuesta virológica en la mayoría de pacientes, así como la disminución de la mortalidad. En nuestro país, al inicio del programa de tratamiento antiretroviral, el 82.99% de pacientes, no habían recibido antes drogas antiretrovirales. De estos, el 90.7% tenían estadio diagnóstico de SIDA, según los criterios CDC-1993. El nivel de CD4 basal fue menor de 50 células/mm<sup>3</sup> en el 31.9%, menor de 100 células/mm<sup>3</sup> en el 50% y menor o igual a 200 células/ml en el 76.4% (1). Se espera que con el tratamiento antiretroviral, exista supresión de la replicación viral y recuperación del nivel de linfocitos CD4, pues con ello se tiene una adecuada protección contra las infecciones oportunistas. Sin embargo, la recuperación inmunológica es variada y su correlación con la presencia de supresión virológica no es exacta. Puede presentarse leve incremento en el CD4 a pesar de alcanzar la supresión virológica o por el contrario puede existir una rápida elevación del CD4 acompañada de una leve disminución de la carga viral en plasma.

Ello implica que aun con la terapia antiretroviral, pueden existir pacientes con pobre o insuficiente respuesta inmunológica susceptibles a infecciones oportunistas y progresión clínica de la enfermedad. Es por tanto, necesario determinar el comportamiento del nivel de CD4 e identificar los factores asociados a su evolución, en la cohorte de pacientes que recibe tratamiento a través del programa del Ministerio de Salud. Ello contribuirá a la actualización de los criterios técnicos de manejo y seguimiento de los pacientes y los

esquemas de tratamiento incluidos en las normas de administración de la terapia antiretroviral en nuestro país.

## **1.2. Fundamentos: Marco Teórico**

### **1.2.1. El sistema inmune y los linfocitos T-CD4**

El sistema inmune tiene como principal función eliminar los agentes infecciosos que invaden el organismo. Estos pueden ser virus, bacterias, protozoos u hongos. En los adultos, las células que conforman este sistema son producidas en la médula ósea y circulan posteriormente en la sangre y vasos linfáticos.

El sistema inmune protege al individuo contra agentes externos o antígenos y está compuesto por diferentes células diseminadas a través de los órganos, que tienen diferentes funciones y actúan y/o se sitúan según el cuerpo las necesite. Los linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y células naturales killer son ejemplo de estas células del sistema inmune. Existen dos tipos de linfocitos. Los linfocitos B que producen anticuerpos y los linfocitos T que se diferencian por la molécula receptora que presentan en su superficie. El linfocito T ayudador o helper, denominado también CD4, es una célula inmune de respuesta específica que colabora con el linfocito B en la identificación de antígenos para la producción de anticuerpos. Colaboran también con los linfocitos CD8 para que se reproduzcan y activan macrófagos para eliminar ciertos organismos. Los linfocitos T CD8, denominados citotóxicos, se adhieren a las células infectadas por virus y las eliminan. Las células natural killer o células NK, atacan las células tumorales y aquellas infectadas por virus con mayor escala que los linfocitos. Los eosinófilos atacan organismos que son muy grandes para ser digeridos por un único fagocito, como algunos parásitos. Los fagocitos son células que destruyen células extrañas englobándolas, siendo del tipo macrófagos o neutrófilos. Los macrófagos se encuentran en la sangre y tejidos eliminando agentes extraños, como los que causan las infecciones oportunistas en VIH SIDA y células infectadas por virus. Los neutrófilos se encuentran en los tejidos en donde se desarrolla infección o inflamación, atacando principalmente bacterias y hongos. (2)

### **1.2.2. Rangos normales para el recuento de linfocitos CD4:**

La mayoría de personas al infectarse con el VIH cuentan con una respuesta inmune efectiva, la cual se deteriora progresivamente hasta ser deficiente. En individuos sanos, los valores de CD4 tienen mucha variabilidad y son afectados por diversos factores como el método o técnica de laboratorio utilizado, mediciones diferentes entre laboratorios, horario de la obtención de la muestra, embarazo, reposo, raza, sexo e infecciones concomitantes entre otros. Estos factores deben tenerse en cuenta durante la interpretación de los resultados tanto en personas sanas, como en los pacientes con VIH SIDA.(3)

#### **a) Factores relacionados a los procedimientos de laboratorio:**

Existen diversas metodologías de laboratorio para realizar esta prueba, sin embargo, el método patrón es la citometría de flujo. Existen otras técnicas para medir los linfocitos CD4, cuyos valores varían en correlación con los encontrados por citometría de flujo. Algunas tienen como fundamento la inmunofluorescencia u otro tipo de citometría.

La citometría de flujo requiere un equipo automatizado llamado citómetro de flujo, que permite evaluar y determinar la población de estas células a partir de una muestra de sangre total. Se basa en la caracterización de las células a través de los subsistemas fluido, óptico y electromagnético, con la utilización de anticuerpos monoclonales. Pueden caracterizarse las células en base a sus receptores CD4, CD8 y CD3. Y según se utilicen Citómetros de flujo más sofisticados, pueden evaluarse otras características inmunológicas del paciente.

Esta técnica tiene elevada variabilidad. El resultado de un mismo paciente puede variar si la misma muestra es procesada varias veces en el mismo laboratorio el mismo día. Dada la elevada variabilidad de esta técnica, se deben implementar procedimientos uniformes de control de calidad para asegurar la comparabilidad intra e entre laboratorios para los resultados de CD4 basal y sus mediciones de control longitudinales.

### **b) Factores biológicos:**

Existe variación diurna en los valores del CD4, lo cual se ha comprobado en diversos estudios en los que a un grupo de personas se les realizan mediciones sucesivas durante el mismo día. Después de las 11 horas, las variaciones disminuyen, haciéndose los valores más estables. Se recomienda por ello que las mediciones, para ser comparables se realicen a una misma hora. (3)

Las mujeres tienen valores más elevados de CD4 que los hombres, en promedio 111 células más. Sin embargo, este valor fluctúa con el ciclo menstrual y el uso de anticonceptivos orales, con los cuales disminuye.

Se ha observado que el reposo influye también disminuyendo el nivel del CD4, al encontrarse mediciones inferiores a controles anteriores luego que personas han estado en reposo. Durante el embarazo se ha observado una disminución en el nivel de CD4. Algunos reportes mencionan que no se han evidenciado diferencias atribuibles a factores raciales, sin embargo, según se explica posteriormente, en varios países en desarrollo se han hecho estudios para determinar los rangos normales para sus poblaciones y algunos concluyen que existe diferencia significativa con los parámetros internacionales.(2)

### **c) Hábitos y uso de medicamentos:**

El consumo de tabaco también está asociado a un incremento en el nivel de CD4, en promedio 143 células por encima. Se han descrito también variaciones con el uso de algunos medicamentos, en especial algunos antiretrovirales como la zidovudina, que pueden afectar la médula ósea. (3)

El rango normal en los valores de CD4 ha sido estudiado en individuos no infectados por el VIH en varias localidades, con la intención de establecer rangos de referencia locales para las subclases de linfocitos T, en comparación con los patrones internacionales recomendados en las guías de manejo de pacientes con VIH SIDA, en las que se consideran

valores de la población caucásica. Todo ello considerando que existen factores genéticos o raciales que influyen en esta variabilidad. En todos estos estudios la medición del valor de CD4 se hizo por citometría de flujo, método estándar. En Saudi Arabia fueron evaluados 209 hombres, donantes de sangre, encontrándose como media del valor absoluto de CD4 869 +/- 310 células/mm<sup>3</sup>. En el mismo estudio se hace mención de mediciones realizadas en poblaciones de personas sanas de Etiopía y Países Bajos, encontrándose valores de 775 +/- 225 y 993 +/- 319 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente (4). En China, fueron estudiados 614 adultos residentes en Shangai, encontrándose como media del valor absoluto del CD4 727 +/- células/mm<sup>3</sup>, se recomienda en el estudio considerar que su población presenta al menos 100 células CD4 menor a los valores de la población caucásica y ello deberá tenerse en cuenta para la clasificación y el monitoreo de la infección por VIH en su país (5). Se realizó también un estudio en población asiática, grupo multirracial, en el que analizaron las muestras de sangre de 232 donantes de sangre de ambos sexos, encontrándose valor medio de CD4 839 +/- 273 y 837 +/-262 células/mm<sup>3</sup> para mujeres y hombres respectivamente. Ellos establecen la necesidad de definir nuevos valores para los marcadores de progresión de la enfermedad, adaptados a su población (6). En Botswana se realizó también un estudio en el cual se evaluaron las muestras de individuos de ambos sexos donantes de sangre (437) y otro grupo participante del estudio periodo de vigilancia centinela (251). El grupo de donantes de sangre presentó un valor medio de CD4 de 759 +/- 245 células/mm<sup>3</sup>, siendo mayor para las mujeres (827 +/- 245) que en los hombres (725 +/- 238). En el grupo de vigilancia centinela se presentó un valor medio de CD4 de 626 +/- 208 células/mm<sup>3</sup>, sin diferencias significativas entre ambos sexos. Concluyen que las diferencias con las guías internacionales son significativas y tienen implicancias en el manejo de sus pacientes (7). En Colombia, se realizó un estudio en 100 adultos sanos donantes de sangre, encontraron que el valor de CD4 estaba entre 338 y 1548 células/mm<sup>3</sup>, por lo que el rango de variación en personas de la población general estudiada es muy amplio y menor que lo reportado por la literatura internacional (8). En Perú, no hay estudios al respecto.

Es por tanto pertinente, al evaluar la evolución del nivel de CD4 en los pacientes con VIH que reciben tratamiento, considerar los valores basales y el incremento progresivo de sus valores en cada control para las comparaciones.

Es asimismo difícil establecer un parámetro numérico del valor de CD4 como “éxito inmunológico” o como valor de “recuperación completa” de su estado inmunológico post inicio de la terapia. Por ello, en el presente estudio, se han establecido indicadores arbitrarios para estas comparaciones.

### **1.2.3. Mecanismos de alteración de los linfocitos CD4 por el VIH**

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH), afecta gradualmente el sistema inmune. Ho et al, describe que el 99% de los virus se generan en los linfocitos CD4 infectados y solo el 1% ocurre dentro de los macrófagos. Menciona que el 2% de linfocitos CD4 se encuentran en la sangre y el resto en tejidos, especialmente en los ganglios linfáticos, por lo que la replicación del VIH y destrucción de los linfocitos CD4 ocurre mayormente allí. Ho sostiene que el mecanismo de sobre producción sostenida de CD4, que ocurre como compensación a la destrucción celular, se satura y se produce la disminución progresiva de estas células (9). Hellerstein, realiza un estudio comparativo de la cinética de estas células en individuos sanos y otros con infección por VIH sin tratamiento y plantea que la disminución de los linfocitos CD4 se debe a un acortamiento en el tiempo de vida de la célula y a la incapacidad del organismo para incrementar su producción. Evaluó también a pacientes en terapia, a las 14 semanas y luego a los 18 meses, encontrando que el tiempo de vida del CD4 se incremento durante las primeras semanas al nivel de las personas sanas y luego retorno a un nivel igual o por debajo de lo normal después de 18 meses de tratamiento (10). Miedema, quien ha estudiado a los pacientes denominados como “progresores lentos”, ha propuesto como mecanismo clave para la disminución de CD4, que la renovación de linfocitos CD4 puede afectarse por daño en la medula osea, por afección directa del virus sobre la capacidad de producción de la célula precursora del

linfocito T. Las células precursoras del linfocito T son normalmente producidas en la médula ósea y luego migran al timo en donde se da la maduración de las células T de todos los tipos. Miedema plantea que en los pacientes que reciben tratamiento, mejora la producción de células precursoras del linfocito T y esto se relaciona con la recuperación del nivel de CD4 (11). Este planteamiento es también apoyado por el hallazgo de McCune, quien observó el incremento simultáneo en la fórmula leucocitaria, linfocitos, neutrófilos y recuento de plaquetas, al igual que el de linfocitos CD4, en pacientes que empiezan a recibir tratamiento.(12)

#### **1.2.4. Utilidad del recuento de linfocitos T-CD4 en el manejo de pacientes con VIH SIDA:**

La medición de los linfocitos CD4 es probablemente la prueba más importante a evaluar durante el curso de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana. El nivel de CD4 es un factor predictor de la progresión de la enfermedad y es un parámetro para el inicio de tratamientos profilácticos para algunas infecciones oportunistas. Es además un criterio para la decisión del inicio de la terapia antiretroviral y luego durante el tratamiento, para el monitoreo de la recuperación inmunológica en el paciente.

En tal sentido, de acuerdo a los criterios de clasificación del CDC, valores por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>, indican estado de inmunodeficiencia y la necesidad de administrar tratamientos profilácticos para prevenir la ocurrencia de infecciones oportunistas. Este valor es asimismo un criterio válido, según la norma del Ministerio de Salud del Perú, para iniciar tratamiento antiretroviral triple. Valores de CD4 entre 200 y 350 células/mm<sup>3</sup> definen el inicio del tratamiento siempre y cuando existan manifestaciones clínicas y/o valores de carga viral mayor a 55,000 copias/ml. Y ante un paciente con un valor de CD4 mayor a 350 células/mm<sup>3</sup>, la decisión de iniciar tratamiento antiretroviral se basa en la presencia de manifestaciones clínicas, siendo esta una decisión individual de caso. (13)

Existe variación en los estándares cuantitativos bajo los cuales se toman estas decisiones debido a la diferencia de los rangos normales aceptables en sus valores según estudios realizados en varios países en individuos VIH negativos, ya descritos.

### **1.3. Formulación del problema**

La cohorte de pacientes en tratamiento antiretroviral en el Perú, no es evaluada con indicadores o criterios que permitan medir la recuperación inmunológica a través de la evolución del CD4 e identificar la susceptibilidad a infecciones oportunistas.

### **1.4. Hipótesis de estudio:**

- a) Hipótesis de objetivo 1. Existe asociación entre edad, sexo, tipo de esquema de tratamiento, nivel de carga viral basal y supresión virológica a corto plazo, con el incremento del nivel de CD4 en pacientes naïve a los 24 meses de tratamiento.
- b) Hipótesis de objetivo 2. Existe asociación entre edad, sexo, tipo de esquema de tratamiento, nivel de carga viral basal y supresión virológica a corto plazo con el incremento de CD4 en 50 o más células / mm<sup>3</sup> a los 6 meses de tratamiento.

## **1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION**

### **1.5.1. Objetivo General**

Determinar la asociación del sexo, edad, tipo de esquema de tratamiento antiretroviral, carga viral basal y supresión virológica temprana al tercer mes, con la evolución del recuento de linfocitos CD4 en los pacientes adultos naïve con VIH/SIDA que reciben tratamiento antiretroviral (TARGA) por dos años con tres drogas en el Perú.

### **1.5.2. Objetivos específicos:**

- a) Analizar la asociación de la edad, sexo, tipo de esquema de tratamiento, carga viral basal y presencia de supresión virológica temprana al tercer mes de tratamiento; en el incremento del nivel de CD4 a los 24 meses de tratamiento.

b) Analizar el incremento de CD4 mayor o igual de 50 células/mm<sup>3</sup> a los 6 meses de tratamiento antiretroviral, como indicador de buena recuperación inmunológica.

## **CAPITULO II**

### **METODOLOGÍA**

#### **2.1. Tipo de Estudio:**

Es un estudio observacional longitudinal, descriptivo.

#### **2.2. Diseño de la Investigación**

##### **Población del estudio**

Todos los sujetos incluidos en el estudio pertenecen a la cohorte de pacientes con diagnóstico confirmado de infección por VIH SIDA que reciben tratamiento antiretroviral dentro del programa de acceso universal dirigido por el Ministerio de Salud del Perú (Programa TARGA).

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 15 años, de ambos sexos, participantes del programa TARGA, con diagnóstico VIH confirmado por Western Blot, sin antecedente previo de tratamiento antiretroviral para el VIH (paciente naïve), que se encontraban recibiendo tratamiento antiretroviral con tres drogas por al menos dos años, que ingresaron al programa entre Mayo 2004 y Abril 2006, procediendo de todas las regiones del país.

Un total de 2097 pacientes que iniciaron tratamiento antiretroviral con tres drogas en este periodo, fueron monitorizados durante 24 meses y fueron incluidos en este estudio, al cumplir con los criterios de inclusión y exclusión y contar con la información necesaria en la base de datos del registro de las atenciones del programa TARGA en el Instituto Nacional de Salud.

Todos los pacientes incluidos en el análisis fueron naïve a la terapia antiretroviral al momento de iniciar TARGA y tuvieron seguimiento por el tiempo previsto en el estudio. Ellos fueron evaluados como requisito con pruebas de recuento de linfocitos CD4 y carga

viral basales. Se considero que la evaluación basal de CD4 debía tener como máximo 3 meses de antigüedad con respecto a la fecha de inicio del tratamiento. Para aquellos que tuvieron más de una medición en este periodo, se escogió la medición más cercana al inicio del tratamiento. Los mismos criterios se consideraron para la medición de la carga viral basal.

## **Criterios de Inclusión y Exclusión**

### Criterios inclusión:

- pacientes con diagnostico confirmado de infección por VIH
- no antecedente de tratamiento antiretroviral anterior (NAIVE) a su ingreso al programa
- recibir actualmente tratamiento antiretroviral (TARGA) por un periodo no menor de dos años de manera continua
- pertenecer a la cohorte del programa de acceso universal del Ministerio de Salud
- tener 15 o mas anos de edad
- ambos sexos
- tener las mediciones basales y controles de laboratorio que exige la norma técnica de tratamiento antiretroviral del programa nacional hasta los 24 meses del estudio

### Criterios exclusión:

- pacientes con experiencia de tratamiento previo con antiretrovirales o en tratamiento al momento de su ingreso al programa
- pacientes con reacciones adversas a drogas antiretrovirales
- pacientes con tratamiento irregular, problemas de adherencia o antecedente de abandono al tratamiento
- menores de 15 anos
- presencia de otras condiciones de inmunodeficiencia
- presencia de infecciones oportunistas durante el periodo del estudio

Para el análisis, los pacientes fueron distribuidos en tres grupos de acuerdo a su medición basal de CD4:

- Primer grupo: CD4 basal  $<$  o igual a 200 células / mm<sup>3</sup>
- Segundo grupo: CD4 basal de 201 a 350 células / mm<sup>3</sup>
- Tercer grupo: CD4 basal  $>$  350 células / mm<sup>3</sup>

Se evaluaron los siguientes indicadores de eficacia en cada grupo:

- Media con intervalo de confianza al 95% del incremento del CD4 entre el valor basal y el control del mes 24
- Media con intervalo de confianza al 95% del incremento del valor de CD4 en cada control.
- Proporción de pacientes que presentan un incremento de 50 células/mm<sup>3</sup> a los 6 meses de TARGA.

### **2.3. Muestra del Estudio**

Se incluirán los registros de las atenciones a todos los pacientes con VIH que son monitorizados dentro del programa de tratamiento antiretroviral, dentro del periodo establecido, que cumplan con los criterios establecidos. El número total es de 2097 pacientes.

### **2.4. Variables del Estudio**

#### **2.4.1. Variables Independientes**

- a. Sexo
- b. Edad
- c. Esquema de tratamiento antiretroviral (TARGA)
- d. Carga Viral basal
- e. Carga Viral al tercer mes de tratamiento antiretroviral

### **2.4.2. Variable Dependiente**

- a. Evolución del nivel de linfocitos CD4 en los pacientes que reciben TARGA

## **2.5. Operacionalización de las Variables**

### **Definición Operacional de las Variables del Estudio**

#### **Variable Dependiente**

Evolución del nivel de linfocitos CD4 en los pacientes que reciben TARGA

#### **Definición Conceptual**

- Nivel de linfocitos CD4: Cantidad de células linfocíticas T – CD4 presentes en sangre periférica.
- TARGA: Administración de un esquema de medicamentos antiretrovirales que combina tres drogas.

#### **Indicadores:**

- Media del incremento del valor de recuento de linfocitos CD4 a los 24 meses de TARGA
- Media del incremento del valor de recuento de linfocitos CD4 en cada control
- Proporción del incremento del valor de recuento de linfocitos CD4 a los 6 meses de TARGA

#### **Definición Operacional:**

Se define como la variación en el valor del recuento de linfocitos CD4, como consecuencia del tratamiento antiretroviral recibido por los pacientes naive. Será determinado al evaluar una muestra de sangre total mediante citometría de flujo. Las evaluaciones de monitoreo de los pacientes se realizan en el mes N° 6,12,18 y 24. Se realizó mediante la técnica de laboratorio citometría de flujo y la muestra evaluada es sangre total.

### Definiciones Operacionales de los Indicadores:

#### **Media del incremento del valor de CD4 a los 24 meses:**

Se define como la media de la diferencia de todos los valores de CD4 identificados en el grupo de pacientes a los 24 meses con su medición basal.

#### **Media del incremento del valor de CD4 en cada control:**

Se define como la media de la diferencia de todos los valores del incremento del CD4 en los cuatro controles realizados (meses 6, 12, 18 y 24).

#### **Proporción del incremento de 50 o mas células /mm<sup>3</sup>:**

Se define como la proporción de individuos que presentan un incremento de 50 o mas células/ml a los seis meses de tratamiento, comparando con su medición basal, como indicador de buena respuesta inmunológica.

### Variables Independientes

#### Sexo

##### Definición conceptual

Característica biológica que diferencia a los hombres de las mujeres.

##### Definición Operacional

Comprende la identificación de los sujetos del estudio según su sexo en hombre o mujer. El sujeto es identificado y caracterizado mediante la entrevista y revisión de su documento de identificación. Variable dicotómica: hombre, mujer.

#### Edad de los pacientes

##### Definición conceptual

Edad de los sujetos expresada en años completos.

### Definición Operacional

Comprenderá a sujetos cuyas edades expresadas en años completos, en el momento de recoger los datos, sea igual o mayor de 15 años. De acuerdo a la edad se conformarán tres grupos: Grupo N°1 con sujetos de 15 a 25 años, Grupo N°2 con sujetos de 26 a 50 años y Grupo N°3 con sujetos con mas de 50 años. Este dato es obtenido mediante la entrevista y revision de su documento de identificación.

### Esquema de TARGA

#### Definición conceptual

Combinación de medicamentos antiretrovirales que se administran a los pacientes diagnosticados con VIH SIDA, si estos cumplen criterios suficientes de acuerdo a las normas vigentes.

#### Definición Operacional

Considera la clasificación de los sujetos del estudio en grupos, de acuerdo a la combinación de medicamentos que se definan para cada caso. De acuerdo al tipo de combinación de medicamentos, se conformaran cuatro grupos: Grupo N°1 sujetos que reciben el esquema NAIVE 1 (AZT + 3TC + NVP), Grupo N°2 sujetos que reciben el esquema NAIVE 2 (D4T + 3TC + NVP), Grupo N°3 sujetos que reciben el esquema NAIVE 3 (DDI + 3TC + NVP), Grupo N°4 aquellos sujetos que reciben cualquier otra combinación de antiretrovirales, siempre que estos sean drogas de primera linea. Este dato es obtenido mediante la entrevista y la revisión de la ficha de datos enviada por el médico.

### Carga Viral basal

#### Definición conceptual

Es la medición de la cantidad de copias virales en plasma sanguíneo del paciente con VIH, que se realiza antes del inicio del TARGA, como criterio de evaluación.

#### Definición Operacional

Considera la clasificación de los sujetos del estudio en dos grupos, de acuerdo al valor de copias / ml, en base a los criterios establecidos en la norma tecnica del Ministerio de Salud.

Se ha establecido que los principales criterios para inicio de tratamiento en un paciente son la presencia de manifestaciones asociadas a SIDA y/o un nivel de CD4 igual o menor de 200 células /mm<sup>3</sup>. Sin embargo en pacientes con valores de CD4 por encima de 200 y menores de 350, el valor de carga viral >55,000 es un criterio relevante para decidir inicio de tratamiento por considerarse elevado. Los sujetos serán distribuidos en dos grupos: Grupo N°1 con valores de carga viral menor de 55,000 copias / ml y Grupo N°2 con valores de carga viral igual o mayor de 55,000 copias / ml. La carga viral se mide mediante técnicas de laboratorio basadas en reacción de cadena de la polimerasa (PCR RNA) en muestra de plasma sanguíneo.

### **Carga Viral al tercer mes de TARGA**

#### **Definición conceptual**

Es la medición de la cantidad de copias virales en plasma sanguíneo del paciente con VIH que está recibiendo TARGA y esta bajo monitoreo de la respuesta virológica, que se le realiza al tercer mes.

#### **Definición Operacional**

Considera la clasificación de los sujetos del estudio en dos grupos, según el número de copias virales encuentre o no por debajo de 400. El umbral de 400 copias / ml es el nivel de in detectabilidad, por debajo del cual, las pruebas de laboratorio convencionales no detectan copias virales y se considera que existe supresión de su replicación. Este valor umbral es aceptado como nivel de supresión virológica en la norma técnica del Ministerio de Salud. Se ha establecido que la supresión virológica es el principal indicador de buena respuesta al tratamiento y se debe alcanzar al sexto mes de TARGA, por lo que si un paciente ha alcanzado estos niveles antes del sexto mes, se considera que ha presentado supresión virológica temprana. La carga viral se mide mediante técnicas de laboratorio basadas en reacción de cadena de la polimerasa (PCR RNA) o quimioluminiscencia en muestra de plasma sanguíneo.

## **2.6. Técnica y Método del Trabajo**

### **Pruebas de laboratorio para el monitoreo del tratamiento antiretroviral**

La medición de CD4 fue realizada por el método citometría de flujo. Se utilizó el kit completo para CD4/CD8/CD3 x 50 determinaciones (Becton Dickinson) y el procesamiento se realizó con equipos Citómetros de flujo modelo FACSCOUNT Becton Dickinson.

La medición de carga viral (VIH RNA plasmático) fue realizada por la utilizando la reacción en cadena de la polimerasa – transcriptasa reversa por método cuantitativo (RT-PCR; Amplicor; Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA) con un límite inferior de detección de 400 copias de RNA VIH-1 / ml. Se utilizó el kit AMPLICOR Roche por 24 determinaciones.

Para la obtención de muestras se utilizaron tubos de extracción al vacío con EDTA de 5 cc Becton Dickinson. Se emplearon dos tubos por paciente en cada evaluación. El tubo #1 para la muestra destinada a medir CD4. El tubo #2 para la muestra destinada a la medición de la carga viral.

En cada tubo la muestra obtenida fue sangre total en cantidad de 5cc.

Para la medición de CD4, se mantuvo la muestra contenida en el tubo #1 a temperatura ambiente y se procesó dentro de las 24 horas de su obtención. Para la medición de carga viral, se centrifugó la sangre del tubo #2, obteniéndose plasma para su procesamiento dentro de las 24 horas.

Todos los tubos fueron rotulados, codificados y registrados en el sistema de información de resultados de laboratorio.

## **2.7. Tareas específicas para el logro de resultados**

### **Recolección de los datos**

Los datos demográficos y de antecedentes de tratamiento de estos pacientes fueron colectados de manera prospectiva, como parte de la investigación operacional de rutina de las atenciones que recibieron las personas viviendo con VIH en el Instituto Nacional de Salud y los laboratorios que integran la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública, durante

la obtención de muestras de sangre para las pruebas de laboratorio CD4 y Carga Viral. De acuerdo a la organización del programa nacional de tratamiento antiretroviral del Ministerio de Salud, el Instituto Nacional de Salud es la entidad responsable de realizar estas pruebas para todas las regiones del país.

Todas las muestras se registraron con códigos individuales para cada individuo, anonimizando los datos de filiación que pudiesen permitir su identificación, para efecto de las consideraciones éticas, por lo que no se ha requerido consentimiento informado.

Estos datos colectados fueron ingresados al sistema de información de resultados de laboratorio del Instituto Nacional de Salud al igual que los resultados de laboratorio para CD4 y carga viral. Todos estos datos fueron exportados a una base de datos en el programa SPSS, previa revisión de la calidad de los mismos.

## **2.8. Procesamiento y Análisis de los Datos**

Los datos obtenidos se analizaron utilizando el programa SPSS versión 12.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

El análisis estadístico para determinar la asociación ha sido estratificado según el nivel de CD4 basal. Se ha realizado análisis bivariado, en donde se busca asociación ( $p < 0,05$ ) de la variable dependiente con cada una de las variables de estudio (tabla ANOVA).

Las características cuantitativas de los pacientes fueron descritas usando valores de media y rangos de intercuartiles y valores cualitativos usando proporciones.

Se calculo la media del incremento en los valores de CD4 a los 24 meses de tratamiento antiretroviral. Se incluyo en este análisis, cada medición de CD4 para cada sujeto desde su medición basal, y controles hasta los 24 meses. Se tomo como base, la clasificación de los sujetos según su medición basal de CD4.

Se analizaron las proporciones de sujetos con incremento de CD4 en 50 o mas células /ml a los seis meses, para grupo según su medición basal de CD4.

Se estudiaron algunos factores asociados con el incremento del valor de CD4 (edad, sexo, esquema de tratamiento, carga viral basal y carga viral indetectable al tercer mes).

## CAPITULO III

### 3.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Los datos de registro de un total de 2097 pacientes monitorizados por el programa fueron incluidos en el estudio, siendo 1413 hombres (67.4%) y 684 mujeres (32.6%) y sus edades estuvieron entre 15 y 67 años. Ellos tuvieron un seguimiento de 106 a 130 semanas. Las características demográficas y basales de estos pacientes se muestran en la Tabla 1.

Se estudiaron las mediciones longitudinales del recuento de CD4 en los 2097 pacientes naive, infectados con el VIH-1, pertenecientes a la cohorte en tratamiento, durante el seguimiento de al menos dos años. Estas mediciones fueron realizadas al inicio (basal) y en los meses 6, 12, 18 y 24 de tratamiento.

Se realizaron además las mediciones de carga viral basal y en los meses 3, 6, 12, 18 y 24 meses de tratamiento.

Todas estas mediciones se hicieron cumpliendo los parámetros establecidos en la norma técnica aprobada por el Ministerio de Salud.

Los pacientes, recibieron alguno de los tres esquemas de tratamiento triple con antiretrovirales establecidos u otro esquema diferente que incluya drogas de primera línea.

Los esquemas de tratamiento recibidos fueron:

Esquema NAIVE N°1 (AZT+ 3TC + NVP)	1627/ 2097 pacientes (77.6%)
Esquema NAIVE N°2 (3TC + NVP + D4T)	271/2097 pacientes (12.9%)
Esquema NAIVE N°3 (3TC + NVP + DDI)	62/2097 pacientes (3%)
Otro esquema de medicamentos	137/2097 pacientes (6.5%).

Los pacientes fueron clasificados según su nivel basal de CD4 en los grupos ya descritos, conformándose de la siguiente manera:

Grupo 1:	igual o <200 células /mm <sup>3</sup>	1581(76%)
Grupo 2:	201 a 350 células/mm <sup>3</sup>	393 (18.9%)
Grupo 3:	> 350 células/mm <sup>3</sup>	106 (5.1%)

Esto implica que el 76% de los pacientes adultos naive que iniciaron su tratamiento antiretroviral en los primeros años de implementación del programa nacional TARGA, lo hicieron en estadio SIDA.

En la Tabla 2 puede observarse los resultados del cálculo del valor de la media del incremento del CD4 a los 24 meses, para cada grupo y su asociación con las otras variables. La diferencia entre el último control y el control basal de CD4 fue más bajo en el grupo de pacientes con CD4 basal  $> 350$  células/mm<sup>3</sup>, si se compara con los resultados de los otros dos grupos clasificados según la medición basal (Tabla 2). En este grupo, se encontró asociación significativa ( $p < 0,05$ ) entre el incremento del CD4 y el nivel de carga viral basal.

En ninguno de los grupos se encontró asociación significativa entre el incremento del CD4 y la edad o el tipo de esquema de tratamiento antiretroviral. En el grupo de pacientes con niveles basales de CD4 entre 201 – 350 células/ml, no se encontraron asociaciones significativas con ninguna de las variables del estudio.

En el grupo de pacientes con niveles basales de CD4 = o  $< 200$  células/ml, se presentaron los mayores niveles de incremento del CD4 y hubo asociación significativa ( $p < 0,05$ ) con las variables sexo, nivel de carga viral basal y presencia de carga viral indetectable al tercer mes de tratamiento.

En la Tabla 3 se muestran los resultados del cálculo del valor de la media del incremento de CD4 en cada control, para cada grupo y también su asociación con las otras variables. Se encontró asociación significativa ( $p < 0,05$ ) entre este el incremento del CD4 y la edad en el grupo de pacientes con medición basal de CD4  $< 200$  células/ml.

No se encontraron asociaciones significativas en otras variables. Asimismo no se encontraron asociaciones significativas de los resultados del incremento del CD4 en los otros dos grupos de pacientes con las variables.

En la Tabla 4 se muestran los resultados del número de pacientes en quienes se ha evaluado el incremento de CD4 = o  $> 50$  o más células/mm<sup>3</sup> al sexto mes de tratamiento. Se ha

encontrado que el grupo de pacientes con medición basal de CD4  $>350$  /mm<sup>3</sup>, no existe asociación significativa del incremento de 50 o más células/mm<sup>3</sup> con las variables.

En ninguno de los grupos hubo asociación significativa con la edad ni con el tipo de esquema de tratamiento.

En el grupo de pacientes con medición basal de CD4 entre 201 – 350 células/mm<sup>3</sup>, se encontró asociación significativa ( $p < 0,05$ ) de este incremento de CD4  $\geq 50$  células/mm<sup>3</sup> con el nivel de carga viral basal.

En el grupo de pacientes con medición basal de CD4  $< 200$ /mm<sup>3</sup>, existe asociación significativa ( $p < 0,05$ ) entre el incremento del CD4 en 50 o más células/mm<sup>3</sup> y las variables sexo y también con el nivel de carga viral basal.

La proporción de pacientes adultos naive que presentan incremento de al menos 50 células/mm<sup>3</sup> al sexto mes de tratamiento antiretroviral es del 81.8% para el total de pacientes evaluados. Esta proporción es similar para el grupo de pacientes con CD4 basal  $< 200$  células/mm<sup>3</sup> (82.8%) y el grupo de CD4 basal  $\geq 350$  células/mm<sup>3</sup> (83.3%). En el grupo de pacientes con CD4 basal entre 201 y 350 células/mm<sup>3</sup> fue del 77.6%.

Los resultados de este indicador son mayores en los pacientes hombres que en las mujeres: 64.21% para el grupo 1, 65.15% para el grupo 2 y 93.33% para el grupo 3.

Si se toman en cuenta los grupos etareos, los resultados de este indicador es mayor en el grupo de personas entre 26 y 50 años de edad: 80.07% para el grupo 1, 80.33% para el grupo 2 y 86.67% para el grupo 3. Asimismo, en relación al nivel de carga viral basal, el resultado del indicador es mayor en aquellos pacientes del grupo 1 quienes tienen carga viral basal mayor de 55,000 copias/ml.

Se ha analizado el riesgo relativo de no lograr un incremento mínimo de 50 células/mm<sup>3</sup> en el recuento de CD4 a los seis meses de tratamiento antiretroviral, de acuerdo al nivel basal de CD4 (Tabla 5). Se encontró que el riesgo relativo de no lograr un incremento del CD4 en al menos 50 células/mm<sup>3</sup> en los pacientes que presentan CD4 basal menor o igual a 200 células/mm<sup>3</sup> (grupo 1), es de 0.8, siendo una asociación negativa. El riesgo relativo en el grupo de pacientes con CD4 basal entre 201 y 350 células/mm<sup>3</sup> (grupo 2), es de 1.1, con

una posible asociación. Y el riesgo relativo en el grupo de pacientes con CD4 basal igual o mayor a 350 células/mm<sup>3</sup> (grupo 3), es de 0.9, una asociación negativa.

### **3.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

El mayor de incremento del CD4 en los pacientes con menores niveles basales (<200 células/mm<sup>3</sup>) luego de dos años de tratamiento, coinciden con los encontrados en otras cohortes. García et al, en el estudio de su cohorte de 861 pacientes en Barcelona, encontró que la diferencia entre el último control de CD4 y el basal fue menor en aquellos pacientes con mayor nivel de CD4 basal (mayor o igual de 500 células/mm<sup>3</sup>) (14). Kaufmann et al, en el estudio de la cohorte suiza, de 2235 pacientes, con un seguimiento de cuatro años de tratamiento, encontró que el mayor incremento en el nivel de CD4 estuvo asociado con elevada carga viral basal, alto porcentaje de pacientes con in detectabilidad, bajo nivel basal de CD8, menor edad. Kaufmann encontró que aquellos pacientes que alcanzaron un nivel mayor o igual de 500 células/mm<sup>3</sup> a los cuatro años, estuvieron caracterizados por un nivel basal de CD4 mas elevado y una mas sostenida reducción de niveles de carga viral.(15)

Kaufmann, publica en el 2005, otro estudio relacionado a su cohorte de pacientes, en el cual ha seleccionado a 295 pacientes que se han mantenido indetectables por cinco años, estratificando la respuesta en la recuperación del CD4. Kaufmann encontró que una mayor edad del paciente, menor CD4 basal y mayor duración de la infección por VIH, estuvieron significativamente asociados con un nivel de CD5 menor de 500 células/mm<sup>3</sup> (valor considerado como un parámetro de óptima respuesta inmunológica). (16)

Smith et al, estudiaron una cohorte de 596 pacientes en el Royal Free Hospital de Londres, con un seguimiento de tres años. Se encontró que niveles altos de CD4 basal están asociados con menores incrementos en el CD4 durante la terapia, lo cual significaría un mayor incremento del CD4 en aquellos con menores niveles basales de CD4. Esto estaría en contraposición con otros estudios, como los mencionados anteriormente, en los cuales se reporta lo contrario.(17)

Se argumenta que el nivel de CD4 presenta un incremento rápido en los primeros tres meses de tratamiento, seguidos de una elevación lineal en los dos años siguientes y posterior a ello se presentan cambios que gradualmente son mas pequeños, por lo que en

estas etapas, el principal factor predictor de una mejor recuperación inmunológica es la supresión viral sostenida. (18)

Existen factores que no han sido evaluados en el estudio como variables, tales como factores de adherencia, abandono al tratamiento, tratamiento irregular o discontinuo y presencia de infecciones o enfermedades concomitantes. Con la finalidad de uniformizar los antecedentes respecto al tratamiento, y dado que la mayoría de estos datos no fueron en su totalidad recolectados por el sistema de información del programa TARGA; estas condiciones o antecedentes fueron establecidos como criterios de exclusión e incluso se ha seleccionado solo información de pacientes naive sin antecedente de haber recibido drogas antiretrovirales.

Existen por ello estudios, como el de Kaufmann, del año 2005, en el que se evalúa la recuperación inmunológica en una cohorte en la que todos los pacientes mantienen niveles indetectables de carga viral por cinco años.

Se ha evaluado como indicador de buena respuesta inmunológica, al incremento del CD4 en al menos 50 células/mm<sup>3</sup>, a los seis meses de tratamiento antiretroviral, con evidencia de buen resultado en el 81% de los pacientes evaluados y una menor proporción entre los pacientes del grupo 2 (con CD4 basal entre 201 y 350 células/mm<sup>3</sup>). Es importante mejorar el registro de los datos del sistema del INS, de tal manera que podamos contar con datos completos que nos permitan establecer otros indicadores de evaluación de la respuesta inmunológica. Es asimismo necesario, establecer patrones de valores normales de CD4 para nuestra población, a fin de asegurar mejores criterios para la evaluación inicial y establecimiento de pronósticos.

### **3.3. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

1. El estudio demuestra que la recuperación del CD4 en pacientes con VIH en tratamiento antiretroviral de la cohorte en el Perú es lenta y el valor medio del incremento a los dos años en los pacientes naive es menor a 202 células/mm<sup>3</sup>. (14, 15, 16, 17, 18).
2. De acuerdo a la hipótesis planteada, en ningún grupo del estudio se encontró asociación entre la edad o el tipo de esquema de tratamiento antiretroviral y el incremento del CD4 a

los 24 meses. Si se encontró asociación significativa ( $p < 0,05$ ) entre las variables sexo, carga viral basal y carga viral indetectable al tercer mes de tratamiento con el incremento del CD4 a los 24 meses, para el grupo que inicio tratamiento con menor nivel de CD4 ( $< 200$  células/mm<sup>3</sup>). Y en el grupo con CD4 basal mayor de 350 células/mm<sup>3</sup> solo hubo asociación significativa con el nivel de carga viral basal. (14, 15, 16, 17, 18).

3. El grupo que tuvo menores valores basales de CD4, ha presentado el mayor incremento del CD4 a los 24 meses de TARGA, resultado concordante con algunos estudios de tiempo de seguimiento similar al presente estudio. (14, 15, 16, 17, 18).

4. El 81% de los pacientes en tratamiento antiretroviral han incrementado al menos 50 células/mm<sup>3</sup> a los seis meses, siendo este un indicador arbitrario propuesto en el estudio para el monitoreo de la respuesta inmunológica.

5. No se ha encontrado asociación significativa entre el incremento del CD4 y el tipo de esquema de tratamiento antiretroviral recibido por los pacientes naive.

6. Son necesarios otros indicadores para el monitoreo de la respuesta inmunológica, en los que se puedan evaluar los riesgos de complicaciones por afecciones oportunistas y el pronostico de los pacientes. (14, 15, 16, 17, 18).

## **CAPITULO IV**

### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. SEBASTIAN JL, CABALLERO P, SÁNCHEZ J, GRANT R. 2006. A step forward in the fight against AIDS. The first two years of universal access to antiretroviral treatment in Peru. Lima. Ministerio de Salud del Perú. 82 p.
2. REGUEIRO JR y LOPEZ LARREA. 2002. Inmunología: Biología y patología del sistema inmune. Tercera edición. Madrid. Editorial Medica Panamericana. 218p.
3. GDA C. 2005. HIV and AIDS treatments directory. London. NAM. 629p.
4. ABDULLA A,. Immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in Saudi Men. Clinical and Diagnostic laboratory immunology.9(2): 274 – 281.
5. JIANG W. Normal values for CD4 and CD8 Lymphocytes subsets in healthy Chinese adults from Shanghai. Clinical and Diagnostic laboratory immunology.11(4): 811-813.
6. JIANG W. Establishments of adult periferical blood lymphocytes subset reference Range of an asian polulation. Clinical and Diagnostic laboratory immunology. 11(1): 168 – 173.
7. Herman, Low CD4 T lymphocyte value in immunodeficiency negative virus negative adults in Botswana. Clinical and Diagnostic laboratory immunology. 11(5): 930-935.
8. AZIZ N, Levels of cytokines of immunoactivation markers in plasma, qualitycontrol procedures. Clinical and Diagnostic laboratory immunology. 5 (6): 755-761
9. Ho et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocyte in HIV infection. Nature 373:122.
10. Hellerstein et al. Directly measure kinetics in circulating T lymphocytes in normal and HIV infected humans. Nature medicine 5(1): 83-89.

11. Miedema. Immunological reconstitution after combination therapy. Fourth congress on therapy and HIV infection. Glasgow abstrat PL-2.4 1998.

12. McCune et al. Factors influencing T Cell turn over in HIV-1 seropositive patients. The Journal of clinical investigation. Codigo R 1 –R8.

13. Norma Técnica del Tratamiento antiretroviral TARGA en adultos. 2004. Norma técnica del Ministerio de Salud. [www.minsa.gob.pe](http://www.minsa.gob.pe)

14. Garcia et al. Long term therapy response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4 T cell count. J Acquir Immune Defic Syndr Vol 36 (2): 701-13.

15. Kaufmann et al. CD4 T lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV 1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years. Arch Int Med. 2003; Vol 163, p 21.

16. Kaufmann et al. Characteristics, determinants and clinical relevance of CD4 T cell recovery to < 500 cells/ul in HIV type-1 infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. Clinical Infectious Diseases; 41(3): 361-7.

17. Smith et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV positive persons receiving long term highly active antiretroviral therapy. Journal of Infectious Diseases 2004; 190 (10): 1860-8.

18. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2006.

## **CAPITULO V**

### **ANEXOS Y TABLAS**

#### **5.1. Definición de términos**

##### **Paciente con VIH:**

Individuo que ha sido diagnosticado de infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1, mediante pruebas de laboratorio de tamizaje serológico (métodos inmunoenzimáticos o inmunocromatográficos) y prueba confirmatoria (Inmunofluorescencia indirecta y/o Western Blot) según el algoritmo incluido en la norma técnica del Ministerio de Salud.

##### **SIDA:**

Estado de inmunodeficiencia que se presenta en el individuo infectado por el VIH, en quien la evolución de la infección ha deteriorado el sistema de defensas debido principalmente a la disminución de los linfocitos CD4. Su presencia se establece de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS, basados en las manifestaciones clínicas del paciente y el valor del recuento de linfocitos CD4.

##### **Recuento de linfocitos CD4:**

Es el método o técnica de laboratorio que sirve para cuantificar la cantidad de células linfocíticas T – CD4 existentes por mm<sup>3</sup> de sangre.

##### **Determinación de la Carga Viral:**

Es el método o técnica de laboratorio que sirve para cuantificar la cantidad copias virales existentes por mililitro de plasma.

##### **Medición de CD4 basal:**

Es la medición inicial del recuento de linfocitos CD4 que se realiza dentro de un periodo de hasta seis meses antes del inicio del tratamiento antiretroviral.

**Medición de CD4 para monitoreo de la respuesta inmunológica al tratamiento:**

Son las mediciones del recuento de linfocitos CD4 que se realizan como control después del inicio de la terapia. Se realizan en los meses 6, 12, 18 y 24.

**Medición de Carga Viral basal:**

Es la medición inicial de la carga viral que se realiza dentro de un periodo de hasta seis meses antes del inicio del tratamiento antiretroviral.

**Medición de Carga Viral para monitoreo de respuesta virológica al tratamiento:**

Son las mediciones de la carga viral que se realizan como control después del inicio de la terapia. Se realizan en los meses 3, 6, 12, 18 y 24.

**Supresión virológica**

Se define como la disminución de copias virales en plasma sanguíneo de un paciente en tratamiento hasta niveles indetectables. Se acepta en guías internacionales que existe supresión virológica si este valor es menor a 400 copias / ml. La supresión virológica es un indicador de efectividad de la terapia si se alcanza al sexto mes de tratamiento, indica que la replicación del virus es mínima. Si se alcanza antes del sexto mes de tratamiento, es una supresión virológica temprana.

**TABLAS**

<b>Tabla 1 – Características demográficas y basales de los 2097 hombres y mujeres que iniciaron TARGA entre Mayo 2004 y Abril 2006 y completaron 24 meses de tratamiento.</b>		
<b>Característica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Sexo (n=2097)</b>		
<b>Mujer</b>	<b>684</b>	<b>32.6</b>
<b>Hombre</b>	<b>1413</b>	<b>67.4</b>
<b>Edad estratificada (n=2097)</b>		
<b>15 - 25</b>	<b>489</b>	<b>23.30</b>
<b>26 - 50</b>	<b>1468</b>	<b>70</b>
<b>&gt; 50</b>	<b>140</b>	<b>6.70</b>
<b>CD4 basal estratificado (n=2080)</b>		
<b>=&lt;200</b>	<b>1581</b>	<b>76.0</b>
<b>201 - 350</b>	<b>393</b>	<b>18.9</b>
<b>&gt;350</b>	<b>106</b>	<b>5.1</b>
<b>sin información</b>	<b>17</b>	
<b>Tipo de Esquema de TARGA (n=2097)</b>		
<b>NAIVE 1 (3TC+NVP+AZT)</b>	<b>1627</b>	<b>77.6</b>
<b>NAIVE 2 (3TC+NVP+D4T)</b>	<b>271</b>	<b>12.9</b>
<b>NAIVE 3 (3TC+NVP+DDI)</b>	<b>62</b>	<b>3.0</b>
<b>OTRO</b>	<b>137</b>	<b>6.5</b>
<b>Carga Viral basal estratificada (n=2056)</b>		
<b>&lt; 55,000 copias / ml</b>	<b>762</b>	<b>37.1</b>
<b>&gt; 55,000 copias / ml</b>	<b>1294</b>	<b>62.9</b>
<b>sin información</b>	<b>41</b>	
<b>Carga Viral indetectable al tercer mes de tratamiento antiretroviral (n=237)</b>		
<b>No</b>	<b>30</b>	<b>11.2</b>
<b>Si</b>	<b>237</b>	<b>88.8</b>
<b>sin información</b>	<b>1860</b>	

Variable	CD4 basal < 0 = 200 células			CD4 basal 201 - 350 células			CD4 basal > 350 células		
	Media	Percentile 05	Percentile 95	Media	Percentile 05	Percentile 95	Media	Percentile 05	Percentile 95
	F	<b>164.25</b>	<b>0</b>	<b>389</b>	120.47	-76	406	23.03	-139
M	<b>148.10</b>	<b>0</b>	<b>365.5</b>	132.77	-42	390	7.42	-322	315
Sexo	170.06	0	409	128.52	-48	397	48.39	-150	324
15 - 25	150.97	0	371	128.99	-54	393	-3.13	-325	290
26 - 50	146.58	0	354	110.61	-41	339	74.00	-92	260
Edad estratificada > 50	152.73	0	376	130.36	-47	397	18.74	-239	315
NAIVE 1 (AZT+3TC+NVP)	168.28	0	389	118.31	-147	377	-49.50	-357	142
Tipo de esquema de tratamiento antiretroviral (TARGA)	137.10	0	336	190.45	53	339	123.00	123	123
NAIVE 2 (3TC+NVP+D4T)	129.42	-12	313	95.43	-91	421	-21.45	-325	125
NAIVE 3 (3TC+NVP+DDI)	<b>132.47</b>	<b>0</b>	<b>331</b>	110.95	-44	355	<b>-15.46</b>	<b>-239</b>	<b>142</b>
Carga viral basal > 55.000 copias/ml	<b>166.74</b>	<b>0</b>	<b>407</b>	146.12	-61	444	<b>78.53</b>	<b>-325</b>	<b>363</b>
Carga viral indetectable al tercer mes de TARGA	<b>202.36</b>	<b>0</b>	<b>476</b>	112.85	-69	626	-17.50	-139	315
Si	<b>169.66</b>	<b>0</b>	<b>361</b>	161.71	-37	431	54.45	-150	279

\* Media del incremento de CD4. Variables con p<0,05 en gris.

Variable	CD4 basal < 0 = 200 células			CD4 basal 201 – 350 células			CD4 basal > 350 células		
	MED	Percentile 05	Percentile 95	MED	Percentile 05	Percentile 95	MED	Percentile 05	Percentile 95
	F	52.32	-65.33	201	46.00	-99.5	200	40.56	-391
M	51.27	-61.00	178	56.35	-93	208	58.24	-239	330
Sexo	<b>77.41</b>	<b>-68.42</b>	<b>249</b>	<b>39.22</b>	<b>-97</b>	<b>346</b>	<b>23.62</b>	<b>-219</b>	<b>324</b>
15 - 25	<b>46.38</b>	<b>-60.00</b>	<b>174</b>	<b>54.72</b>	<b>-95</b>	<b>204.5</b>	<b>64.42</b>	<b>-278</b>	<b>401</b>
26 - 50	<b>61.36</b>	<b>-88.33</b>	<b>273</b>	<b>60.32</b>	<b>-70</b>	<b>144.5</b>	<b>-92.00</b>	<b>-92</b>	<b>-92</b>
Edad estratificada > 50	47.46	-77.00	180	49.91	-97	208	64.82	-278	401
Tipo de esquema de tratamiento antiretroviral (TARGA)	65.64	-32.00	201	74.06	-42	346	26.90	-140.5	180.5
NAIVE 1 (AZT+3TC+NVP)	58.73	-32.00	201	43.25	-126	144	.	.	.
NAIVE 2 (3TC+NVP+DAT)	68.83	-37.00	247	50.97	-48	144	-36.31	-117	57
NAIVE 3 (3TC+NVP+DDI)	51.61	-54.00	186	68.54	-70	208	51.46	-239	330
OTRO	51.58	-69.50	185	38.48	-118.5	195	54.80	-217	324
Carga viral basal > 55,000 copias/ml	48.65	-41.00	200.5	43.00	-142	147.5	55.08	-12.2	107
Carga viral indetectable al tercer mes de TARGA	25.19	-188.00	153.5	39.23	-118.5	195	-4.87	-219	123.5

\* Media del incremento de CD4. Variables con  $p < 0,05$  en grns.

Tabla 4: Incremento del valor de CD4 a los 6 meses de tratamiento en 50 o mas células/mm3												
Variable	CD4 basal < 0 = 200 células				CD4 basal 201 – 350 células				CD4 basal > 350 células			
	No		Si		No		Si		No		Si	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexo	15	26.79	97	35.79	6	31.58	23	34.85	1	33.33	1	6.67
	41	73.21	174	64.21	13	68.42	43	65.15	2	66.67	14	93.33
15 - 25	5	8.93	37	13.65	1	5.26	10	15.15	1	33.33	2	13.33
26 - 50	46	82.14	217	80.07	17	89.47	53	80.30	2	66.67	13	86.67
> 50	5	8.93	17	6.27	1	5.26	3	4.55	0	0.00	0	0.00
Edad estratificada	45	80.36	227	83.76	15	78.95	47	71.21	2	66.67	12	80.00
NAIVE 1 (AZT+3TC+NVP)	7	12.50	28	10.33	0	0.00	10	15.15	1	33.33	2	13.33
NAIVE 2 (3TC+NVP+DDI)	1	1.79	4	1.48	1	5.26	4	6.06	0	0.00	0	0.00
NAIVE 3 (3TC+NVP+DDI)	3	5.36	12	4.43	3	15.79	5	7.58	0	0.00	1	6.67
OTRO	23	41.07	78	28.89	10	52.63	31	46.97	2	66.67	12	80.00
Carga viral basal > 55,000 copias/ml	33	58.93	192	71.11	9	47.37	35	53.03	1	33.33	3	20.00
Carga viral indetectable al tercer mes de TARGA	3	11.54	22	13.17	0	0.00	3	10.71	1	100.00	1	20.00
Si	23	88.46	145	86.83	10	100	25	89.29	0	0.00	4	80.00

Variables con p<0,05 en gris

Variable: Nivel basal de CD4	Riesgo relativo (RR)
< 200 células / mm3	0.8
201 – 350 células / mm3	1.1
> 350 células / mm3	0.9

Tabla 5: Riesgo relativo de no alcanzar un incremento mínimo de 50 células /mm3 a los 6 meses de TARGA

