
Amplicor HIV-1 monitor como standard predictivo en el tratamiento de pacientes HIV-1 positivos

Amplicor HIV-1 monitor in the treatment of HIV-1 positive patients

Zulema Heredia Agurto *
Ricardo Wimper Soto Espinoza **
Rosa Piedad Sornoza Aguilera ***
Carlos Efraín Gil Barrera ****

Resumen

Tipo de estudio: *Prospectivo, analítico.*

Objetivos: *Demostrar la eficacia de la prueba Amplicor HIV-1 Monitor como Standard predictivo en los pacientes con HIV-1 positivos atendidos en el servicio de Medicina Interna del hospital Teodoro Maldonado, durante el periodo comprendido entre septiembre de 1999 a diciembre de 2000.*

Método: *Fueron estudiados 40 pacientes investigándose las siguientes variables, mes de mayor incidencia, edad, sexo, procedencia, instrucción, forma de contagio, grupo de riesgo, diagnóstico de ingreso, relación del diagnóstico con el estudio, niveles de CD4 y niveles de carga viral.*

Resultados: *El grupo más afectado fue el masculino de 25 a 34 años, siendo la vía sexual la de mayor forma de contagio, con niveles bajos de CD4 y niveles altos de carga viral.*

Conclusión: *El método de detección más veraz, en cuanto a predicción de la sobrevida en pacientes con HIV, es el Amplicor. De acuerdo a este resultado podemos manejarlos midiendo CD4 y carga viral para dar una mejor sobrevida al paciente.*

Palabras claves: **Amplicor HIV-1 Monitor, Carga viral, niveles de CD4.**

Summary

The present analytic prospective study which investigates the standard use of Amplicor HIV-1 Monitor in the treatment of HIV-1 positive patients treated at the Internal Medicine Service at the IESS Hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" during the period between September 1999 thru December of 2000.

Forty patients were studied in which the following variables investigated: the month in which there was a higher incidence, age, sex, place of origin, level of education, how the person got in infected, risk group, diagnosis when admitted, the connection between the diagnosis and the study, levels of CD4, levels of viral load.

The age group that was most affected was from 25 to 34 years of age, the masculine sex was the predominant sex, first level education, sexual transmission was the form of infection, heterosexuals were the risk group with higher incidence, the primary cause of admission to the hospital was cerebral toxoplasmosis, CD4 levels were higher than 500 cells/mm³ and the level of viral load were elevated in half of the cases.

Key words: **Amplicor HIV-1 Monitor, Viral load, Levels of CD4.**

Introducción

Los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) se caracterizan por presentar una primo infección seguida de un largo período asintomático en donde los títulos de virus libre, medidos por las técnicas convencionales, como la determinación de antígeno p24 en plasma o la detección de virus

infectivo y el recuento de células infectadas en circulación, se mantienen en niveles muchas veces no detectables presentándose un incremento relacionado generalmente con la progresión a la enfermedad SIDA. Esto llevó al debate de si la depleción de los linfocitos CD4 y la patogénesis del SIDA eran el resultado de un efecto citolítico

* Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital del IESS. Guayaquil-Ecuador

** Medico Internista. Postgradista de Medicina Crítica y Terapia Intensiva Hospital del IESS. Guayaquil – Ecuador

*** Pediatra Clínica. Hospital de Niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde"

**** Médico General. Guayaquil – Ecuador

directo del HIV-1 y/o si la patogénesis del SIDA era producto de un proceso múltiple que involucra factores virológicos e inmunológicos (5, 7, 8, 9, 12).

En los últimos años la aparición de nuevas técnicas de Biología Molecular para detectar el virus en plasma, más sensibles y reproducibles, permitieron obtener un nuevo marcador de progresión al SIDA. El desarrollo de esta nueva tecnología hace que hoy se cuente con reactivos comerciales de alta sensibilidad, especificidad y reproducibilidad que permiten el seguimiento terapéutico de los pacientes a través de la cuantificación del ARN plasmático (carga viral) del HIV. Los altos niveles de ARN del HIV en plasma observado con estas metodologías han conferido un valor más importante al virus en la patogenia de esta enfermedad. Por ejemplo los estudios realizados por Connor y Col sugieren que hay una relación entre la cantidad de virus y el efecto citopático entre las células CD4 y también con progresión a la enfermedad. Estudios estadísticos realizados por Mellors proponen que los ensayos de carga viral plasmática serían excelentes marcadores virológicos para el seguimiento de los pacientes tratados con drogas antirretrovirales o vacunas y también para determinar la necesidad de comenzar con un tratamiento, que pueda alargar la vida de los individuos infectados (1, 2, 3, 6).

Fue a partir de 1996 cuando la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) aprobó el examen, que en la actualidad se conoce como AMPLICOR HIV-1 Monitor, se convirtió en el primer examen de laboratorio disponible comercialmente para medir el ARN del HIV-1 directamente de la sangre del paciente y que en su inicio se usaba para establecer el pronóstico (4, 10, 11, 13).

A partir de 1998 la FDA, ante los favorables resultados de este método a prueba, tomó la decisión de que también se lo utilice para monitorear pacientes que se encontrasen tomando drogas antivirales y por ende permita la posibilidad de mantener y/o cambiar esquemas de tratamiento contra el VIH (1, 3, 4, 5).

En este estudio se pretende demostrar que los pacientes sometidos a esquemas antivirales, los iniciaron cuando su contaje de carga viral,

determinado por cualquiera de los métodos existentes en ese entonces, marcaba una intensa replicación del virus, que tan sólo las cargas virales elevadas eran razones suficientes para el inicio del tratamiento, no siendo indispensable la determinación del contaje de CD4, puesto que resulta mucho más caro y, para efectos de pronóstico, lo indispensable era tener carga viral alta (4, 6, 7, 14).

Materiales y métodos

Se realiza un estudio retrospectivo analítico de los valores de carga viral como Standard de monitoreo en el tratamiento de pacientes con VIH-1 positivos en el hospital del IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", de Guayaquil, en el período comprendido entre el mes de septiembre de 1999 a diciembre de 2000. El universo es de 40 pacientes, escogidos en consulta externa del señalado hospital.

Los criterios de inclusión que se manejaron fueron:

1. Pacientes VIH-1 positivos.
2. Pacientes de cualquier edad.
3. Pacientes de cualquier lugar de procedencia.
4. Pacientes que entraron con infecciones concomitantes.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes que ya tenían la enfermedad.
2. Pacientes que iniciaron tratamiento sin previa cuantificación de la carga viral.

Se procedió a la recolección de datos mediante hojas de interrogatorio con las cuales se entrevistaba a los pacientes preguntándoles ¿como creían ellos que habían sido infectados? Algunos de estos pacientes ya venían al hospital con procesos infecciosos, tales como: tuberculosis, toxoplasmosis, etc. Todos estos datos fueron extraídos de las carpetas pertenecientes al departamento de estadística del Hospital. Lo más importante fueron los resultados de medición de carga viral mediante la PCR.

Además se determinaron los valores de CD4, para establecer el estado del sistema inmune. Luego de clasificados todos los parámetros, se separaron los pacientes que podían recibir tratamiento. El paciente que tenía su carga viral por encima de 30.000 copias/ml debía recibir tratamiento. Al cabo

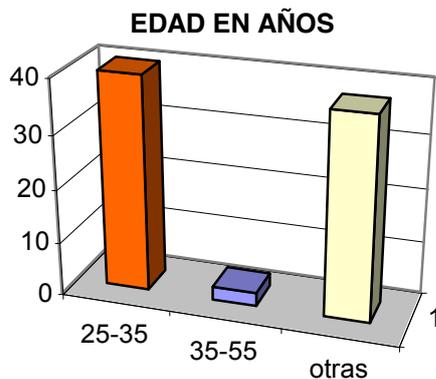
de 4 meses se volvió a realizar una cuantificación de carga y se observó que disminuyó; de esa manera se podría decir que la carga viral sirve para monitorizar la progresión de la enfermedad.

Resultados

Del total de pacientes que abarcó este estudio (40), en los meses de octubre (32.5%) y diciembre (15%) fueron el mayor y menor número de consultas respectivamente que se registraron.

El grupo de edad más afectado fue el comprendido entre 25 y 32 años, con un total de 16 pacientes (40%). La edad que se encontró menos afectada fue el grupo de 55 años con un sólo paciente (2.5%) (gráfico 1).

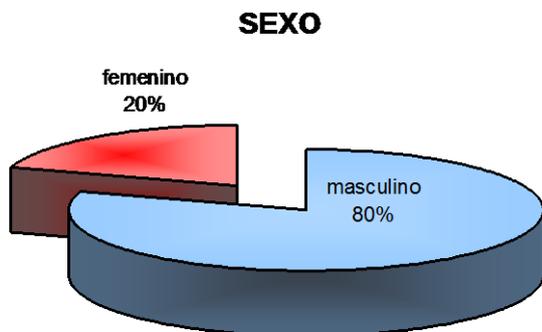
Gráfico 1



Fuente: Departamento de Estadística del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

En cuanto al sexo 32 eran hombres (80%) y 8 eran mujeres (20%) (gráfico 2).

Gráfico 2



Fuente: Departamento de Estadística del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

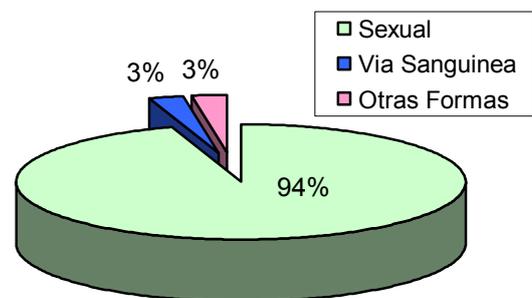
En relación al lugar de procedencia 38 pacientes vivían en zonas urbanas (95%), mientras que solo 2 pacientes eran de zonas rurales (5%).

En lo que concierne al grado de instrucción, la gran mayoría sólo tenían instrucción primaria, 39 pacientes (97.5%) y solo un paciente profesional estuvo involucrado (2.5%).

Dentro de la forma de contagio, la mayor incidencia es la sexual, donde 38 pacientes estuvieron involucrados (95%), mientras por vía sanguínea se infectó un solo paciente (2.5%) y un paciente que no supo indicar exactamente su forma de contagio (2.5%) (gráfico 3).

Gráfico 3

TRANSMISIÓN

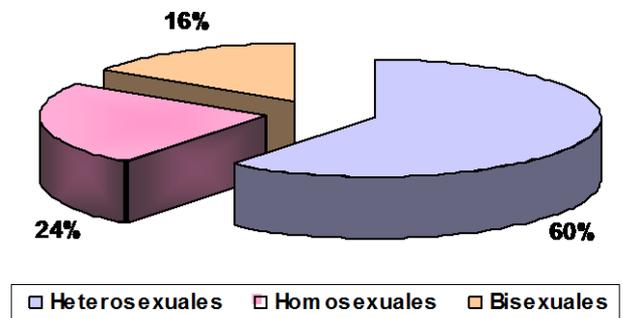


Fuente: Departamento de Estadística del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

En cuanto a los grupos de riesgo, el mayor fue el de los heterosexuales con 23 pacientes (57.5%), seguido de la población homosexual que fue constituida por 9 pacientes (22.5%) y luego los bisexuales con 6 pacientes (15%) (gráfico 4).

Gráfico 4

RIESGO

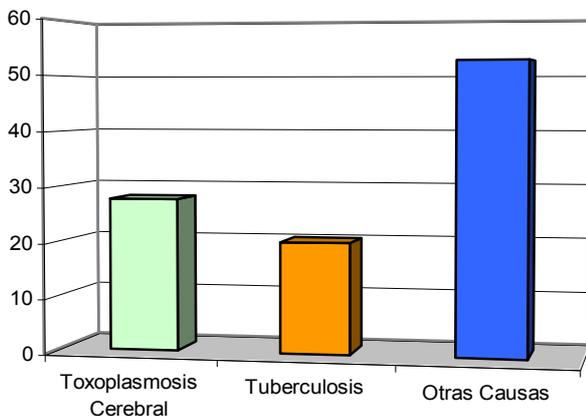


Fuente: Departamento de Estadística del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Se investigó además las diferentes etiologías que llevaron a estos pacientes a buscar ayuda especializada llegando a la conclusión que 11 pacientes ingresaron al servicio con toxoplasmosis cerebral, lo que constituye un 25.5% siguiendo en orden de frecuencia las infecciones de tracto respiratorio inferior o tuberculosis pulmonar, registradas en 8 pacientes que representan un 20% mientras que un numero reducido de pacientes entraron por diversas lesiones, lesiones dermatológicas, enfermedades de transmisión sexual, problemas hematológicos entre otros (gráfico 5).

Gráfico 5

Causas de Ingreso



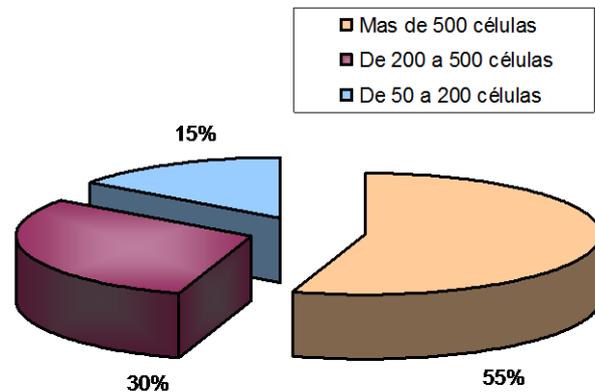
Fuente: Departamento de Estadística del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Se evaluó el tiempo en que fueron diagnosticados y nos percatamos que 19 pacientes ya venían con su diagnóstico (47.5%) mientras que 21 fueron diagnosticados en el tiempo del estudio, determinando la positividad mediante el método de diagnóstico más eficaz como es Amplicor VIH-1 Monitor.

En consideración a los niveles de CD4 realizados a 40 pacientes y agrupándolos en base a los criterios de la OMS y la OPS tenemos: con más de 500 células, 22 pacientes (55%); de 200 a 500 células/mm³, 12 pacientes (30%); de 50-200 células/mm³, 6 pacientes (15%); mientras que ningún paciente presentó menos de 50 células/mm³ (gráfico 6).

Gráfico 6

NIVELES DE CD4

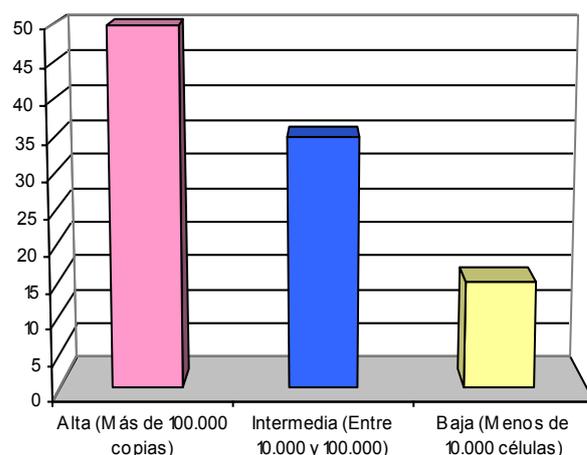


Fuente: Departamento de Estadística del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

El último parámetro analizado en la presente investigación lo constituye los niveles de carga viral, utilizando la técnica materia de estudio, AMPLICOR HIV-1 MONITOR, llegando a los siguientes resultados: alta (más de 100.000 copias) 20 pacientes (50%), intermedia (entre 10.000-100.000) 14 pacientes (35%), baja 6 pacientes (15%) restante (gráfico 7).

Gráfico 7

Niveles de Carga Viral



Fuente: Departamento de Estadística del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Discusión

El objeto de la investigación fue determinar la rápida progresión del VIH-1 hacia el SIDA mediante la cuantificación de la carga viral, pero debido a la falta de recursos tanto financieros como por parte de la empresa privada, no se continuó realizando las determinaciones de cargas virales lo que mermó el monitoreo de los pacientes. Lo indicado era realizar controles de las cargas virales de los pacientes cada 6 meses para ver cómo estaban respondiendo al tratamiento y de esa manera poder demostrar la correlación que existe entre la disminución de las cargas virales y la rápida progresión hacia la enfermedad.

De los 40 pacientes que participaron del estudio, a la gran mayoría se les determinó carga viral y se pudo apreciar que era elevada. Luego que se proporcionó medicación a los pacientes mensualmente, al cabo de 6 meses, se le realizó una nueva determinación de carga viral, notándose un descenso de la misma.

Se recurrió al estudio comparativo de otros estudios realizados a nivel mundial, donde se hizo un seguimiento de la carga viral cada 6 meses demostrando que aquellos pacientes con VIH que mantenían cargas virales bajas se demoraban un periodo más largo en progresar hacia la enfermedad.

Tal fue un estudio en Uganda, donde se estudiaron las cargas virales de 200 individuos VIH positivas y cuyas esposas eran sero negativas, lo que se hizo fue dar tratamiento a un grupo y un placebo al otro; de esta manera el grupo 1 mantenía cargas virales bajas y se demostró que podían tener relaciones sexuales con sus esposas sin que exista peligro de transmisión de la enfermedad, mientras que el grupo 2 que se encontraba tomando placebo tenía cargas virales muy altas y al cabo de 7 meses sus esposas ya era VIH positivas (15, 16, 17).

Así mismo, otro estudio que habla a favor de la carga viral fue el realizado a 400 madres de VIH positivas donde se las dividió en dos grupos. Al grupo 1 se le dio placebo y al grupo 2 las manejaron con zidobudina, trataron de investigar el riesgo de transmisión de madre a hijo mediante lactancia y llegaron a la conclusión que al grupo 1 con cargas virales altas hubo el traspaso del virus, mientras el grupo 2 controlado con zidobudina

tenía cargas virales bajas y la transmisión por medio de lactancia fue nula. Lo que nos lleva a la conclusión que a menor carga viral, más largo el tiempo de progresión de la enfermedad y a mayor carga, el tiempo de progresión va a ser más rápido (18, 19, 20).

Una parte importante fue determinar que la edad de mayor riesgo, es a partir de la tercera década de la vida, por la alta promiscuidad que existe. Correlacionándolo con el sexo, podemos indicar que el grupo de mayor incidencia es el masculino.

En la actualidad, la misión de los laboratorios, ha sido facilitar herramientas para realizar un preciso diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente, cuyo pronóstico ha mejorado discretamente.

Los progresos alcanzados por el tratamiento y desarrollo de nuevas drogas, como son los inhibidores de proteasas han mejorado la sobrevivencia del paciente, pero un arma importante puesta a disposición, es el test en el seguimiento de la carga viral por PCR para evaluar la respuesta terapéutica (21, 22).

A medida que avanza la ciencia, se van dando nuevas teorías acerca de enfermedades hasta ahora incurables. No sabemos si algún día encontraremos un fármaco que nos permita curar a los pacientes con Sida, pero lo que sí sabemos hasta el día de hoy es que se puede dar un buen manejo a la enfermedad. Por ende se dará una mejor calidad de vida, además un período más largo que, como seres humanos, están en todo el derecho de disfrutarla.

Conclusiones

- La posibilidad de cuantificar los niveles de VIH-1 circulantes es importante ya que pueden encontrarse grandes cantidades de virus circulantes en el plasma a lo largo de todos los estadios de la infección, desde el periodo asintomático hasta el SIDA.
- Actualmente el ARN plasmático asociado al virión ha sido reconocido como un parámetro directo, sensible y cuantificable de la carga viral por medio de técnicas de biología molecular.

- Los estudios de carga viral, usando estos métodos diagnósticos, permitieron correlacionar el incremento del nivel del ARN plasmático con la progresión a la enfermedad SIDA para evaluar la replicación del VIH-1 durante la infección.
- Estudios recientes realizados por medio de análisis multivariados han puesto de manifiesto que la presencia de altos niveles de ARN plasmático de VIH es fuerte marcador pronóstico de riesgo de progresión rápida (23, 24).
- Si bien hasta el momento el recuento de linfocitos CD4 se ha utilizado como marcador pronóstico, este parámetro no siempre puede correlacionarse con una respuesta clínica a los tratamientos establecidos. En cambio, los niveles de ARN del VIH en plasma predicen la aparición de sintomatología independientemente del número de linfocitos CD4. Actualmente, se reconoce que el CD4 no es un marcador clínico como respuesta a la terapia retroviral.

Recomendaciones

- ❖ Se estima que en un porcentaje mediano, el paciente no recibe el beneficio esperado de una medicina, por esta razón, las decisiones terapéuticas deben ser cuidadosamente escogidas para cada caso en particular. De esta manera resulta muy importante tener todos los elementos de juicio a la mano, que nos permita realizar un diagnóstico temprano. Una terapia oportuna y el seguimiento cercano de los resultados del tratamiento.
- ❖ Siendo entonces un arma tremendamente importante, poder determinar la carga viral. De esta manera el médico se guiará, para empezar el tratamiento, y analizará, según los datos obtenidos, la eficacia del esquema utilizado o si hay necesidad de cambiarlo.
- ❖ Se recomienda a los médicos cuantificar la carga viral en todos los pacientes infectados con VIH antes de iniciar tratamiento, así como para monitorizarlos. Su utilidad la hemos demostrado en este estudio. De esa manera podemos dar una mejor expectativa y calidad de vida a estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Aboulker JP, Schwartz AM: Preliminary analysis of the Concorde trial. *Lancet*, España 341: 889-890, 1995
2. Aoki-Sei S, Yarchoan R, Kageyama S, Hoekzema DT, Pluda JM, Wyvill KM, Broder S, Mitsuya H: Plasma HIV-1 viremia in HIV-1 infected individuals assessed by polymerase chain reaction. *AIDS Res Hum Retrov*, Estados Unidos 8: 1263-1270, 1996
3. Bagnarelli P, Menzo S, Manzin A, Giacca M, Varaldo PE, Clementi M: Detection of human immunodeficiency virus type 1 genomic RNA in plasma samples by reverse transcription polymerase chain reaction. *J Med Virol*, USA 34: 84-95, 1997
4. Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrin J, Ho DD: Virologic and immunologic characterization of long term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 332: 201-208, 2000
5. Center for Disease Control Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents case definition for AIDS among adolescents and adults. *Medical Medicine Review* 41:RR-17, 1998
6. Clementi MS, Menzo S, Bagnarelli P, Valenza A, Paolucci S, Sampaolesi R, Manzin A, Varaldo PE: Clinical use of quantitative molecular methods in studying human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Microbiol Rev*, USA 9: 135-137, 1996
7. Clementi MS, Menzo S, Manzin A, Bagnarelli P: Quantitative molecular methods in virology. *Arch Virol*, USA 140: 1523-1539, 1995
8. Coffin JM: HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*, USA 267: 483-489, 1995
9. Connor RI, Mohri H, Cao Y, Ho DD: Increased viral burden and cytopathicity correlate temporally with CD4 T-lymphocyte decline and clinical progression in human immunodeficiency virus type-1 infected individuals. *J Virol*, USA 67: 1772-1777, 1999
10. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman L, Cudiol F, González J, Rawentos A, Rubio R, Bouza E, Pintado V, et al: A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of zidovudine, zalcitabine, and zalcitabine, and efficacy of zidovudine, zalcitabine, and zalcitabine, an

- inhibitor of HIV-1 protease. N Engl J Med 333: 1528-1533, 1999
11. Dewar RL, Highbarger Hc, Sarmiento MD, Todd JA, Vasudevachari MB, Davey TR Jr, Kovacs JA, Salzaman NP, Lane Hc, Urdea MS: Application of branched DNA signal amplification to monitor immunodeficiency virus type 1 burden in human plasma. J Infec Dis, USA 170: 1772-1779, 1999
 12. Dyer JR, Gilliam BL, Eron JJ Jr., Grosso L, Cvohen MS, Fiscus SA: Quantitation of human immunodeficiency tipe 1 RNA in cell free seminal plasma: comparison of NASBA with Amplicor reverse transcripcion-PCR amplification and correlacion with quantitative culture. J Virol Meth, USA 60: 161-170, 1998
 13. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, Mac Arthur RD, Santana J, Quinn JB, Kuritzkaes DR, Fallon MA, Rubin M: Treatment with lamivudine, zidobudine, or both in HIV positive patients with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimetre. N Engl J Med 333: 161-170, 1998
 14. Fauci AS: Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. Science, USA 262: 1011-1018, 1997
 15. Ho DD, Neuman AU, Perelson AS, Chen W, Leonaqrd JM, Markowitz M: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature, USA 373: 123-126, 2001
 16. Ho DD, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markwitz M: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature, USA 373: 123-126, 1997
 17. Ho DD: Viral counts in HIV infection. Science, USA 272: 1124-1125, 1998
 18. Holondniy M, Katzenstein DA, Sengupta S, Huang AM, Casipit C, Schwartz DH, Konrad M, Groves E: Detection and quantification of human immunodeficiency virus RNA in patient serum by use of the polymerase chain raction. J Infec Dis, USA 163: 862-868, 2000
 19. Lange JM, de Wolff F, Goudsmit J: Prediction of progression to AIDS with serum HIV-1 RNA and CD4 count. Lancet, España 345: 790-791, 1999
 20. Mellors JW, Kingsley LA: Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. Ann Intern Med, USA 122: 573-579, 1997
 21. Mulder J, Mckinney N: Rapid and simple PCR assay for quaaantiation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: Application to acute retroviral infection. J Clin Microbiol, USA 32: 292-300, 1998
 22. Piatak MR, Saags SR, Clark SJ: High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. Science, USA 259: 1749-1754, 1998
 23. Reddy MM, Winger CP: An improved method for monitoring efficacy of antiretroviral therapy in antigen assay. J Clin Lab Anal, USA 6: 125-129, 2001
 24. Voldering PA: Improving the outcomes of care for patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 334: 729-731, 1997

Dr. Ricardo Soto Espinoza

Teléfono: 593-04-2230498; 099282082

Dr. Carlos Gil Barrera

Teléfonos: 593-04-2534444 pin 1400; 099326135



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL