

Uso de parámetros hematológicos para tratamiento antirretroviral en un grupo de pacientes VIH/sida

Use of hematological parameters for antiretroviral treatment in a group of patients with HIV/AIDS

Reinaldo Luis Menéndez Capote,¹ Maria de los Ángeles Chappotten Delahanty,² Thelma Tápanes Fernández,³ Juan Francscico Banderas Tirado⁴

¹Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Investigador Agregado. Máster en Infectología. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana. Cuba.

²Especialista de II grado en Anatomía Patológica. Máster en Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Quirúrgico "Joaquín Albarrán". La Habana. Cuba.

³Especialista de I grado en Medicina General Integral. Profesora Instructora. Máster en Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana. Cuba.

⁴Especialista de I grado en Parasitología. Profesor Auxiliar. Máster en Infectología. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana. Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio de corte transversal de 574 pacientes angolanos adultos con la infección-enfermedad VIH/sida durante el período comprendido entre julio 2001 a julio 2005, atendidos en consulta externa en la Clínica Multiperfil de Luanda, con el objetivo de determinar si algunos parámetros humorales de laboratorio son útiles para permitir el control del tratamiento antirretroviral. Los pacientes fueron agrupados en dos subgrupos de acuerdo al conteo de linfocitos TCD4+, analizándose la asociación de este con el conteo global de linfocitos, las cifras de hemoglobina y la eritrosedimentación, y valorar el comportamiento de estos indicadores hematológicos, la sensibilidad, especificidad y valores predictivos. El conteo global de linfocitos, las cifras de hemoglobina y la eritrosedimentación globular, son parámetros útiles para control del tratamiento antirretroviral de alta eficacia en pacientes con VIH/sida, en países de bajos ingresos, pues presentan una relación significativa con variables establecidas de deterioro inmunológico, alta especificidad y valor predictivo positivo.

Palabras clave: conteo global de linfocitos, velocidad de sedimentación globular, hemoglobina, valores predictivos, sensibilidad, especificidad.

ABSTRACT

A transversal study of 574 adult Angolan patients with the HIV/AIDS infection-disease was performed during the period from July 2001 to July 2005, cared in external consultation at Luanda's multi-profile surgical clinic, in order to determine if

some humoral laboratory parameters are useful to allow the control of antiretroviral treatment. Patients were divided into two subgroups according to the count of lymphocytes CD4+. It was analyzed the association of this with the total count of lymphocytes, hemoglobin levels and erythrocyte sedimentation rate, and assessing the performance of these hematological indicators, sensitivity, specificity and predictive values. The total lymphocyte count, hemoglobin levels and erythrocyte, are useful parameters for monitoring Highly Active Antiretroviral Therapy in patients with HIV/AIDS in low-income countries, because they have a significant relationship with established variables of immune deficiency, high specificity and positive predictive value.

Key words: total lymphocyte count, erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin, predictive values, sensitivity, specificity.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de inmunodeficiencia humana se reportó por el Centro de Prevención de Enfermedades (CDC de Atlanta, Georgia, EE.UU) por primera vez, cuando el Dr. M Gottlieb observó durante los meses de mayo 1980 y junio 1981, en tres hospitales de California, los cinco primeros casos de neumonía por *Pneumocystis carini* (PCP: actualmente *P jiroveci*) en jóvenes homosexuales masculinos. En ese mismo mes se reportaron 26 casos de homosexuales con sarcoma de Kaposi solo o asociado a PCP.¹⁻³

La epidemia de SIDA, cobró casi tres millones de vidas en 2010 y se estima que más de dos millones de personas contrajeron el VIH a lo largo del año, llevando a la devastadora situación de 33 millones de personas que viven con el virus en todo el mundo, con el consiguiente impacto económico y social en estos países.⁴⁻⁶

En África Subsahariana, donde reside el 70 % de los casos, existe la tasa más alta de prevalencia, con un ocho por ciento. El Caribe tiene la segunda tasa más alta con una prevalencia en adultos de 2,4 %, correspondiendo al VIH/sida una de las principales causas de muerte en esos países.^{4,7}

Muchos países de África están planteando lo que sería un complejo programa terapéutico para proveer tratamiento antirretroviral a millones de personas con SIDA. Los modelos de cuidado basado en adaptaciones de programas de países desarrollados no cumplirán estos objetivos, pues el elevado costo económico de los predictores específicos de la evolución de la enfermedad, impide la utilización de forma masiva de los diferentes esquemas de tratamiento.

La descripción del comportamiento de otros indicadores hematológicos para el control de la terapéutica del VIH/sida en las diferentes regiones, diferentes a los habituales, podría permitir la elaboración de una metodología para el mejor manejo clínico y terapéutico de los casos de VIH/sida por médicos nacionales e internacionistas que participen en la batalla contra el SIDA en África.⁸

Por lo anteriormente expuesto se decide realizar este trabajo con el objetivo de determinar la utilidad de algunos parámetros hematológicos, de rutina para seguimiento de la terapia antirretroviral en un grupo de pacientes VIH/sida.

MÉTODOS

Se realizó un estudio corte transversal, donde fueron incluidos un total de 574 pacientes adultos de 18 años y más con el diagnóstico confirmado por laboratorio de infección por VIH/sida, atendidos en consulta externa en la Clínica Multiperfil de Luanda, durante el período comprendido entre julio 2001 hasta julio 2005, que tenían realizado simultáneamente conteo de linfocitos T CD4+, hemoglobina, conteo global de linfocitos y eritrosedimentación; y que no estaban bajo tratamiento antirretroviral en el momento de realizarse los mismos, para describir la relación existente entre las variables de laboratorio previamente seleccionadas, y el conteo de linfocitos CD4+.

El conteo de linfocitos T CD4+ se realizó mediante el Citómetro de Flujo Beckman Coulter modelo EPICS XL (Immunotech, Francia), así como con el Contador de células in vitro Coulter Beckman INC, Francia. Las técnicas de laboratorio para los exámenes de hematología y química sanguínea,⁸ fueron las convencionales utilizando el analizador químico TAGER 3000 Random Access Chemistry Analyzer Biothecnica Instruments.

Los pacientes se dividieron de acuerdo a las cifras de linfocitos T CD4 + en dos grupos: $<350 \text{ cel/mm}^3$ o $< 21 \%$ y $\geq 350 \text{ cel/mm}^3$ o $\geq 21 \%$, los cuales fueron relacionados con las cifras de conteo global de linfocitos (CGL): <1400 y >1400 linfocitos $\times \text{mm}^3$, con las cifras de hemoglobina: $<11 \text{ g/dl}$ y $\geq 11 \text{ g/dl}$, así como con las cifras de velocidad de sedimentación globular (VSG): ≥ 100 y $<100 \text{ mm/hora}$, que fueron recogidos en una hoja de registro de las observaciones, que incluye las variables seleccionadas en el estudio y agrupados, organizados y procesados en una base de datos en Excel. Se utilizaron tablas de contingencia y la prueba no paramétrica de Chi cuadrado para la evaluación de asociación entre las variables establecidas. Los valores de p igual o menor de 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos, para un nivel de confianza del 95 %. Se determinó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de las mismas, a través del Programa Win Episcope 2,0. El análisis estadístico se realizó con el sistema estadístico SPSS Versión 10 sobre Windows XP en un ordenador personal Pentium 4.

RESULTADOS

Cuando se relaciona el conteo de linfocitos T CD4+ con el CGL, se observa que el 96,8 % de los pacientes con menos 1400 linfocitos por mm^3 , presentó un conteo menor de 350 linfocitos T CD4+ por mm^3 en comparación con el 81,5 % de los pacientes que tenían un conteo global de linfocitos mayor de $1400 \times \text{mm}^3$. Al

estimar Chi cuadrado, se pudo ver que estos resultados presentaban relación estadística significativa (tabla 1).

Tabla 1. Relación entre el conteo de linfocitos T CD4+ y el conteo global de linfocitos.

PRUEBA DIAGNÓSTICA Conteo global de linfocitos (células x mm ³)	Prueba estándar: CONTEO DE LINFOCITOS CD4+ (células x mm ³)				TOTAL	
	< 350 linfocitos x mm ³		> 350 linfocitos x mm ³		No.	%
	No.	%	No.	%		
POSITIVO < 1400 células x mm ³	Verdaderos positivos 122	96,8	Falsos positivos 4	3,2	126	100
NEGATIVO > 1400 células x mm ³	Falsos negativos 365	81,5	Verdaderos negativos 83	18,5	448	100
TOTAL	487	84,8	87	15,2	574	100

$$X^2 = 18,02$$

$$S = 25,11 \%$$

$$E = 95,69 \%$$

$$p = < 0,0001$$

$$VP+ = 96,82 \%$$

$$VP- = 18,52 \%$$

Fuente: Historias clínicas de CIMECA.

En cuanto a la relación existente entre el conteo de linfocitos T CD4+ y las cifras de hemoglobina, el 93,9 % de los pacientes del grupo con cifras de hemoglobina por debajo de 11 g/%, presentaban menos de 350 linfocitos T CD4+ por mm³ en comparación con el 78 % de los pacientes que tenían cifras de hemoglobina por encima de 11 g/%. Resultados que presentan significación estadística al calcular Chi cuadrado (tabla 2).

Tabla 2. Relación entre el conteo de linfocitos T CD4+ y las cifras de hemoglobina.

PRUEBA DIAGNÓSTICA Hemoglobina (g/dL)	Prueba estándar: CONTEO DE LINFOCITOS CD4+ (células x mm ³)				TOTAL	
	< 350 linfocitos x mm ³		> 350 linfocitos x mm ³			
	No	%	No	%	No	%
POSITIVO < 11 g/dL	Verdaderos positivos 231	93,9	Falsos positivos 15	6,1	246	100
NEGATIVO > 11 g/dL	Falsos negativos 256	78	Verdaderos negativos 72	22	328	100
TOTAL	487	84,8	87	15,2	574	100

$$X^2 = 27,47$$

$$S = 47,62 \%$$

$$E = 83,30 \%$$

$$p = 0,0000$$

$$VP+ = 93,90 \%$$

$$VP- = 21,95 \%$$

Fuente: Historias clínicas de CIMECA.

Analizando la relación entre la velocidad de sedimentación globular y el conteo de linfocitos T CD4+ (tabla 3), se pudo apreciar que el 95 % de los pacientes con cifras de VSG igual o mayor a 100, presentaban conteo de linfocitos T CD4+ por debajo de 350 linfocitos por mm³, encontrándose asociación estadística significativa al estimar Chi cuadrado, si se compara con el 79,4 % que presentaban cifras de VSG menores de 100.

Tabla 3. Relación entre la VSG y el conteo de linfocitos T CD4+.

PRUEBA DIAGNÓSTICA VSG (mm x hora)	Prueba estándar: CONTEO DE LINFOCITOS CD4+ (células x mm ³)				TOTAL	
	< 350 linfocitos x mm ³		> 350 linfocitos x mm ³			
	No	%	No	%	No	%
POSITIVO > 100 mm x hora	Verdaderos positivos 191	95	Falsos positivos 10	5	201	100
NEGATIVO < 99 mm x hora	Falsos negativos 296	79,4	Verdaderos negativos 77	20,6	373	100
TOTAL	487	84,8	87	15,2	574	100

$$X^2 = 24,94$$

$$S = 39,39 \%$$

$$E = 88,50 \%$$

$$p = 0,0000$$

$$VP+ = 95,02 \%$$

$$VP- = 20,64 \%$$

Fuente: Historias Clínicas de CIMECA

En la tabla 4 se muestra un cuadro resumen de todos los valores analizados durante la investigación, donde observamos el comportamiento del Chi cuadrado y los resultados de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, existiendo baja sensibilidad y valor predictivo negativo y altos valores de especificidad y valores predictivos positivos. Así como, la razón máxima de verosimilitud.

Tabla 4. Tabla comparativa de los resultados de las variables estudiadas en los 574 pacientes estudiados.

Determinación		variables estudiadas		
		Conteo global de linfocitos	Hemoglobina	Velocidad de sedimentación
		Relacionado con el conteo cd4+ (prueba estándar)	Relacionado con el conteo cd4+ (prueba estándar)	Relacionado con el conteo cd4+ (prueba estándar)
Nivel de confianza: 95 %	Sensibilidad	25,11	47,62	39,39
	Especificidad	95,69	83,30	88,50
	Valor predictivo positivo	96,82	93,90	95,02
	Valor predictivo negativo	18,52	21,95	20,64
Chi cuadrado p =		0,0000	0,0000	0,0000
Razón máxima de verosimilitud	Positiva	5,66	3,12	3,4
	Negativa	0,78	0,61	0,68

DISCUSIÓN

Los métodos actuales para el inicio y seguimiento de la tratamiento antiretroviral de alta eficacia (TARVAE) en pacientes VIH/sida, constituyen un real obstáculo por los recursos necesarios para su aplicación, por lo que en países en vías de desarrollo, donde no cuentan con los recursos suficientes, la OMS ha sugerido utilizar el CGL como un marcador para el inicio y monitoreo de la TARVAE,⁹⁻¹¹ pues, algunos autores¹²⁻¹⁴ consideran, que ello constituye un importante marcador para el seguimiento de los pacientes con dicho tratamiento.

Sin embargo, hay estudios que cuestionan su utilidad, expresando que un $CGL \leq 2000$ linfocitos $\times mm^3$ tiene una sensibilidad de 90,3 % para detectar linfocitos T CD4+ $< 200 \times mm^3$, pero con una especificidad de 53,5 %. Cuando el CGL es bajo, la especificidad aumenta, pero la sensibilidad disminuye, por eso, otros investigadores^{13,15} no lo consideran un marcador confiable del deterioro inmune y ha sido recomendado, asociar otros parámetros como la cifra de Hb < 12 g/dl, pues a pesar de que existen diferentes factores que pueden influir en las cifras de hemoglobina, se han descrito anomalías hematópoyéticas en el curso de la infección por VIH.

Tal y como reportan otros autores, también en este estudio, el conteo global de linfocitos y la hemoglobina constituyen parámetros de laboratorio que pueden ser utilizados para el inicio y seguimiento del TARVAE,^{16,17} pues su relación con el conteo de linfocitos TCD4+ fue estadísticamente significativo.

La sensibilidad de los marcadores hematológicos estudiados y el valor predictivo negativo fueron bajos, donde alcanzaron cifras muy baja de sensibilidad (25,05 %) la relación entre el CGL y el conteo de linfocitos CD4+. Como se señala anteriormente,¹³ cuando el número de CGL es muy bajo la sensibilidad disminuye.

Aunque los valores de la velocidad de sedimentación globular siguen siendo útiles en el diagnóstico y seguimiento de patologías crónicas y sepsis, no existen trabajos que afirmen su utilidad como predictor en los pacientes con infección por VIH/sida.^{18,19} En este estudio, al ser este parámetro también relacionado con el conteo de linfocitos T CD4+, se halló una relación estadística significativa, lo cual sugiere, que puede ser utilizada como un adecuado parámetro, algo que hasta ahora no había sido señalado. Los hallazgos de este estudio pudieran implicar baja utilidad de estos parámetros de laboratorio para el uso propuesto, ya que una sensibilidad baja implica, que un resultado negativo tendría poco valor.

Sin embargo, en el estudio, estos parámetros de rutina presentan una especificidad alta, que implica, menor tasa de falsos positivos, es decir una mayor fracción de verdaderos negativos.

Es cierto que, los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten, por lo tanto, valorar la validez de una prueba diagnóstica. Pero por otro lado, en la práctica clínica, a veces no permiten al médico de asistencia analizar la verdadera probabilidad, lo cual puede ser completado con la utilización de valores predictivos.

Por último, el uso de las pruebas estudiadas de forma asociada, en paralelo o en series, pudiera aumentar la sensibilidad y especificidad respectivamente, lo que incrementaría la utilidad de los mismos, sobre todo en los casos de uso en paralelo que mejoran la sensibilidad y disminuyen los falsos negativos con el lógico aumento del VPPN. Este uso debe estar avalado por la razón máxima de verosimilitud de cada prueba, donde debe estar incluido siempre el CGL.

Ello sugiere que los valores de las determinaciones analizadas de conjunto con las clasificaciones clínicas existentes pueden constituir buenos predictores del deterioro inmunológico-clínico y ser utilizados para el inicio y monitoreo de la TARVAE en países con escasos recursos.

Se concluye que el conteo global de linfocitos, las cifras de hemoglobina y la velocidad de eritrosedimentación, constituyen parámetros de laboratorios útiles y económicos que pueden ser utilizados para el inicio y seguimiento del TAVAE en países de bajos ingresos, pues presentan una alta especificidad y valor predictivo

positivo al ser comparado con otras variables estandarizadas de deterioro inmunológico.

Dichos parámetros presentan una sensibilidad y un valor predictivo negativo bajos, lo cual pudiera implicar una limitación en el uso de estos parámetros de laboratorio para el uso propuesto, ya que un resultado negativo tendría poco valor, pero si lo asociamos en paralelo, lógicamente esto mejora la sensibilidad y disminuyen los falsos negativos con el lógico aumento del VPPN, lográndose una mayor utilidad para el propósito establecido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michael S. Gottlieb. Pneumocystis pneumonia- Los Angeles. Am J Public Health [Internet]. 2006 June [citado 16 May 2011];96(6). Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1470612/>
2. Friedman-Kien A, Laubenstein L, Marmor M, Hymes K, Green J. Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men - New York City and California. Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 1981 Jul [cited 2011 Jun 16];30. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/resources/reports/mmwr/pdf/mmwr04jul81.pdf>
3. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA [et al] Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med [Internet]. 1981 Dec [cited 2011 Jun 16];305(24). Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6272109>
4. Boyle BA. HIV in developing countries: a tragedy only starting to unfold. The AIDS Reader [Internet]. 2000 [cited 2011 Jun 16];10(2). Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/410262>
5. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update: december 2007. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS [cited 2011 Jun 16]. Disponible en: http://data.unaids.org/pub/epislides/2007/2007_epiupdate_en.pdf
6. The global HIV/AIDS epidemic 2002-2003 [monografía en CD-ROM]. Geneva: Joint United Nations Programmer on HIV/AIDS; 2002.
7. Saidel T, Vu HT, Sartchenko I. Growing in silence: selected regions and countries with expanding HIV/AIDS epidemics. AIDS [Internet]. 2003 [cited 2011 Jun 16];17(Suppl 4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15080179>
8. Suardíaz J, Cruz C, Colina A, Alerm A, Alfonso ME, Alfonso Y. Laboratorio Clínico [Internet]. La Habana; 2004 [citado el 24 Jul 2007]. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/29337818/Laboratorio-Clinico>
9. WHO, HIV/AIDS, Department Family and Community Health Cluster. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited setting: guide for a public health approach. Ginebra. OMS [Internet]. 2002 Jun [cited 2011 Jun 16]. Disponible en: http://data.unaids.org/publications/IRC-pub01/jc354-scalingupguidelinesdoc_en.pdf
10. Mekonen Y, Dukers NH, Sander E, Wendeliena D, Dawita W, Schaap A [et al]. Simple markers for initiating antiretroviral therapy among HIV-infected Ethiopians. AIDS [Internet]. 2003 [cited 2011 Jun 16];17(6). Disponible en:

http://journals.lww.com/aidsonline/Abstract/2003/04110/Simple_markers_for_initiating_antiretroviral.6.aspx

11. Rodriguez WR, Christodoulides N, Floriano PN, Graham S, Mohanty S, Dixon M [et al]. A microchip CD4 counting method for HIV monitoring in resource-poor settings. Plos Medicine [Internet]. 2005 Jul [cited 2011 Jun 16]. Disponible en:
<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0020182>
12. Liotta G, Perno CF, Ceffa S, Gialloreti LE, Coehlo E, Fulvio E [et al]. Is total lymphocyte count a reliable predictor of the CD4 lymphocyte cell count in resource-limited settings? AIDS [Internet]. 2004 Apr [cited 2007 Jul 27];18(7). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15096818>
13. Van der Ryst E, Kotze M, Joubert G, Steyn M, Pieters H, van der Westhuizen M [et al]. Correlation among total lymphocyte count, absolute CD4+ count and CD4+ percentage in a group of HIV-1-infected South African patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol [Internet]. 1998 Nov [cited 2011 Jun 16];19(3). Disponible en:
http://journals.lww.com/jaids/fulltext/1998/11010/correlation_among_total_lymphocyte_count_absolute.5.aspx
14. Badri M, Wood R. Usefulness of total lymphocyte count in monitoring highly active antiretroviral therapy in resource-limited settings. AIDS. [Internet]. 2003 Mar [cited 2011 Jun 16];17(4). Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598774>
15. Akinola NO, Olasode O, Adedirau IA, Onayemi O, Murainah A, Irinoye O [et al]. The search for a predictor of CD4 cell count continues: total lymphocyte count is not a substitute for CD4 cell count in the management of HIV infected individual in a resource- limited setting. Clin Infect Dis [Internet]. 2004 [cited 2011 Jun 16];39. Disponible en:
<http://cid.oxfordjournals.org/content/39/4/579.full.pdf>
16. Spacek LA, Griswold M, Quinn TC, Moore RD. Total lymphocyte count is a useful tool for the timing of opportunistic infection prophylaxis in India and other resource-constrained countries. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2003 Jun [cited 2011 Jun 16];31(4). Disponible en:
http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2003/06130/Increasing_rates_of_malarial_fever_with.5.aspx
17. Angelo AL, Angelo CD, Torres AJ, Costa Ramos AM, Lima M, Martins NE [et al]. Evaluating total lymphocyte counts as a substitute for CD4 counts in the follow up of AIDS patients. Braz J Infect Dis [Internet]. 2007 Oct [cited 2011 Jun 16];11(5). Disponible en:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141386702007000500005
18. García VE, Gárgolas M y Fernandez Guerrero ML. Relación entre velocidad de sedimentación globular, situación clínica e inmunitaria, y carga viral en pacientes infectados por el VIH no hospitalizados. Rev Esp de Quimioterapia [Internet]. 2001 Sept [citado 27 Jul 2007];14(3). Disponible en: http://www.seq.es/seq/html/revista_seq/0301/or2.html

19. Piedras RJ, Barrales BO, Reyes LAR, López Karpovitch X. Diferencia en la interpretación diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular entre los métodos de Wintrobe y Westergren automatizado. Lab Acta [Internet]. 2003 [citado 27 Jul 2007];15(1). Disponible en:
http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=3&id_seccion=13&id_ejemplar=1359&id_articulo=13250

Dr. Reinaldo Luis Menéndez Capote. Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Investigador Agregado. Máster en Infectología. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana. Cuba. E-mail:
reinaldo.menendez@infomed.sld.cu