

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

“CORRELACIÓN DEL CONTEO DE LINFOCITOS CD4 Y NIVELES PLASMÁTICOS DE
CARGA VIRAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA CON Y SIN COINFECCIÓN CON EL VIRUS DEL HERPES
SIMPLEX TIPO 2, EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DE PVV DEL HOSPITAL
ENRIQUE GARCÉS, EN QUITO DE JUNIO A AGOSTO DEL 2012”

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MEDICA CIRUJANA

MARÍA JOSÉ PERRONE REED

Director: Dr. Nelson Cevallos

Quito, 2013

**“CORRELACIÓN DEL CONTEO DE LINFOCITOS
CD4 Y NIVELES PLASMÁTICOS DE CARGA
VIRAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
CON Y SIN COINFECCIÓN CON EL VIRUS DEL
HERPES SIMPLEX TIPO 2, EN LA UNIDAD DE
ATENCIÓN INTEGRAL DE PVV DEL HOSPITAL
ENRIQUE GARCÉS, EN QUITO DE JUNIO A
AGOSTO DEL 2012”**

Agradecimientos

Este trabajo de investigación esta dedicado a todos los profesionales de salud que se enfrentan día a día por una mejor calidad de vida de los pacientes que viven con VIH, sin sus esfuerzos ningún resultado de investigación tendría sentido.

Quiero agradecer especialmente a mis tutores que me han prestado sus años de experiencia para realizar este trabajo y haberme guiado en este proceso de aprendizaje

A mi esposo Francisco, gracias por el infinito apoyo en la realización de este proyecto

A mi Amanda...

Tabla de contenidos

AGRADECIMIENTO.....	3
TABLA DE CONTENIDOS.....	4
LISTA DE CUADROS.....	6
LISTA DE FIGURAS	7
RESUMEN Y ABSTRACT.....	8
CAPÍTULO I:	
INTRODUCCIÓN.....	10
CAPÍTULO II.	
I. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	12
II. VIRUS DEL HERPES SIMPLEX TIPO 2.....	14
III. COINFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 Y HERPES SIMPLEX TIPO 2.....	16
CAPÍTULO III.	
MÉTODOS.....	19
I. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	19
II. HIPÓTESIS.....	20
III. VARIABLES.....	21
IV. AREA DE ESTUDIO Y MUESTRA.....	24
V. DISEÑO DEL ESTUDIO Y METODOLOGÍA.....	25
VI. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	27
VII. ASPECTOS BIOÉTICOS.....	29
CAPÍTULO IV.	
RESULTADOS.....	30

CAPÍTULO V.

I. DISCUSIÓN Y ANALISIS.....	39
II. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	47
III. RELACION DE RESULTADOS CON OTROS ESTUDIOS.....	51
IV. CONSECUENCIAS Y POSIBLES APLICACIONES.....	52
V. CONCLUSIONES.....	55
VI. RECOMENDACIONES.....	58
ANEXOS.....	60
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	63

LISTA DE CUADROS

Tabla. 1 Pacientes naive con y sin infección por herpes tipo 2, carga viral y CD4+.

Tabla 2. Infección por herpes tipo 2 en pacientes naive

Tabla 3. Herpes tipo 2 y úlcera genital en pacientes naive

Tabla 4. Características de los grupos muestrales

Tabla 5. Herpes tipo 2 y úlcera genital en pacientes que reciben TARMA

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diseño del estudio según el muestreo

Figura 2. Pacientes del grupo naïve con y sin herpes tipo 2 y conteo de CD4+

Figura 3. Pacientes del grupo naïve con y sin herpes tipo 2 y carga viral

RESUMEN Y ABSTRACT:

Combined analytic transversal study within a group of patients infected with HIV-1, naive for HAART and a comparative study between two groups of patients with HIV-1, one consisting in naive patients and the other group receiving HAART, in a historical cohort. The objectives consisted in establishing the difference in viral load and CD4+ count between naive patients with and without herpes type 2, and to determine whether or not there was a significant difference in the time that took from the diagnosis until receiving HAART and in naive patients until the present day, relating to herpes type 2. This investigation was performed in Quito, in patients who assist the integral attention for PVV clinic in the year 2012. One hundred patients naive for HAART were selected and afterwards 100 random numbers were generated for the group receiving therapy. Samples were taken to analyze CD4+ count and viral load, as well as to determine the presence of IgG and IgM for herpes type 2. There were no statistical differences between viral load and CD4+ in relation to herpes type 2, and the time taken to receive therapy was not consistent with the expected results taking longer in the HAART group. We demonstrated that the difference of time was due to the presence of infection by herpes type 2.

Estudio combinado transversal analítico de un grupo de pacientes VIH-1 positivo que son naive para TARMA y un estudio comparativo entre dos grupos de pacientes VIH positivos uno de pacientes naive y otro de pacientes que reciben TARMA, realizando una cohorte histórica. Los objetivos consistieron, por un lado, en establecer la diferencia de carga viral y conteo de CD4+ entre los pacientes naive con y sin herpes tipo 2; y por otro, determinar si existe una diferencia en cuanto al tiempo transcurrido con VIH hasta el inicio de TARMA, según el estatus de herpes tipo 2, entre los pacientes naive y aquellos que reciben TARMA.

Realizado en Quito en pacientes que acuden a la clínica de atención integral a PVV en el año 2012. Se seleccionaron a 100 pacientes naive y aleatoriamente se generaron 100 números para un segundo grupo de pacientes que reciben TARMA, se tomaron muestras de sangre para la actualización de carga viral y conteo de CD4+, así como para un ELISA para IgG e IgM para herpes tipo 2. Los resultados principales señalaron que no existen diferencias en cuanto a CD4+ ni carga viral entre los pacientes según los resultados herpes tipo 2. El tiempo desde el diagnóstico hasta recibir TARMA fue mucho mayor en el grupo TARMA que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el día de recolección de la muestra en pacientes naive para los grupos con y sin herpes tipo 2. Se encontró que la diferencia del tiempo fue determinada por la presencia de herpes tipo 2.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

A partir de 1981, la humanidad se enfrenta oficialmente a una amenaza infecciosa viral de muy difícil control. Esta se ha convertido en los últimos años en una pandemia que nos afecta a todos los seres humanos directa o indirectamente (1). Como ecuatorianos, todos podemos contribuir a las estrategias gubernamentales de lucha contra la infección por VIH en nuestro país. El Ministerio de Salud Pública, informa a través del reporte UNGASS 2010 que este virus ha costado aproximadamente 32 millones de dólares del presupuesto destinado para la salud a nivel nacional, y a pesar de todos los esfuerzos, la epidemia continua su expansión requiriendo de aportes económicos cada vez más elevados, estos probablemente serán inalcanzables en unos años para lograr el control de infecciones nuevas por VIH (2). La meta en tiempo de control de la pandemia se ha impuesto como el año 2015 por la ONU/ SIDA. Durante el tiempo establecido se deberán tomar acciones que cambien el curso de la progresión por contagios, de otro modo, el VIH se convertirá en la tercera causa de muerte para el año 2030. (1)

La dificultad para detener el avance de esta infección, radica en que el VIH es un virus que, por medio de mecanismos muy desarrollados para infiltrarse en células inmunes y a órganos linfoides especializados, provoca alteraciones inmunológicas de magnitudes catastróficas para el organismo (6, 7). Por esto, la infección por VIH ha despertado la curiosidad de la comunidad científica a nivel mundial, llevando a un mejor conocimiento sobre el código genético de este virus. Se ha determinado, según ciertas estructuras del RNA del VIH que existen 2 ramas principales denominadas 1 y 2, además se lo ha clasificado en tipos por la envoltura que presenta y en subgrupos por el código genético de replicación (LTR). El subgrupo C del tipo M para VIH-1 ha demostrado ser más agresivo y

expone diferencias muy significativas frente a otros subtipos de VIH, teniendo la capacidad de estimular su LTR (long terminal repeat) que induce a una replicación muy activa del virus, a partir de sustancias quimiotácticas de sustrato muy común en células inmunes, además de presentar mecanismos de depleción linfocitaria para CD4+ de preferencia en GALT (tejido linfoideo asociado a intestino) que juega un rol protagónico en la progresión hacia VIH/SIDA (6, 7). Actualmente se conoce sobre la existencia de un virus de la familia herpesviridae, el herpes tipo 2 que puede producir una reacción semejante a la que presenta el subtipo C pero hacia cualquier tipo de VIH, codificando una serie de proteínas capaces de estimular al LTR del VIH y acelerar la progresión de la enfermedad; este aumenta el riesgo de contagio por VIH de pacientes que presentan coinfección por ambos virus y causan una tasa de mayor contagio hacia pacientes que solo presentan herpes genital.

El herpes tipo 2 y el VIH son virus de diferentes familias y categorías, sin embargo son similares en aspectos inmunológicos, ambos utilizan las mismas células diana y al llegar a tejido linfoide se alojan infectando células inactivas, sobreviven de manera latente hasta el momento oportuno para una reactivación en la cual empieza nuevamente la cadena de replicación viral y respuesta inmune con la respectiva activación de células infectadas. La infección por herpes tipo 2 provoca un reclutamiento local de células inmunes a nivel de toda la mucosa genital, con mayor concentración en lesiones ulcerativas; además, el virus en cuestión causa un estímulo inflamatorio crónico que promueve la quimiotaxis. Esta mayor presencia de células inmunológicamente activas en la región constituye un factor que facilita la entrada del VIH al organismo.

CAPÍTULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

I. EL VIRUS DE LA INMUNODECIFICIENCIA HUMANA

En el año 1981 el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta realizó el primer reporte oficial de 5 casos, todos pacientes masculinos homosexuales, con neumonía por un microorganismo, *neumocistis jirovesii*, que solo se encontraba en pacientes mal nutridos y con afectación del sistema inmunológico. Estudios posteriores lo catalogaron como una nueva enfermedad que afectaba el sistema inmune (1).

A partir de la fecha, el VIH se ha convertido en una de las pandemias que ha representado una grave amenaza por su resistencia a las medidas de control. En el 2005, tan solo 24 años de su existencia conocida, se estima que más de 2,8 millones de personas fallecieron en Estados Unidos a causa del VIH, el mismo año se reportaron 4,1 millones de casos nuevos (1). En el Ecuador, el primer caso de VIH SIDA data de 1984. En el 2007 se implementaron estrategias para beneficiar el acceso a la salud ecuatoriana de algunas comunidades con una respectiva mejoría de sistemas de detección, por lo cual en el 2008 y 2009 aumentó la prevalencia. En el Ecuador, el 73,2% de los casos nuevos para el 2008 y el 84,9% para el 2009, provinieron de la costa ecuatoriana (2).

Se han descrito 2 tipos de VIH, VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 es más virulento, y causante de la pandemia, el VIH-2 es menos efectivo en la infección y solo se han encontrado casos en el oeste de África (3, 5). El VIH-1 se encuentra clasificado según un gen env, encargado de codificar proteínas “envelope” o cobertura viral, en los grupos M, N, O y uno recientemente descubierto P. El Grupo M es el más prevalente y se subdivide en letras desde la A a la J, de

ellos el subgrupo C, ha demostrado ser más agresivo, infeccioso y por ello se le atribuye por lo menos el 50% de la epidemia (3, 4). El subgrupo C además presenta otras características especiales que le permiten apresurar el proceso de replicación en GALT al igual intervenir con los receptores encargados de llevar los linfocitos desde el timo al intestino (6, 7).

El virus afecta a dos tipos de líneas celulares preferentemente en el tejido linfoideo asociado a intestino, a células de vida larga centrales de memoria y a células efectoras de vida corta. Las células de vida corta al estar activas, presentan buen sustrato para la replicación rápida del virus, paralelamente las células de vida larga presentan un reservorio para la supervivencia viral y la reactivación posterior (6, 7).

Uno de los avances más importantes en el campo de investigación de VIH es el descubrimiento del rol que cumple el GALT (tejido linfoideo asociado a intestino) en todas las etapas de la enfermedad, este representa el 40% de todas las células linfoideas y el 60% de los linfocitos activos. El transcurso de la enfermedad y su evolución final depende de la depleción inicial en la fase aguda temprana de linfocitos en este tejido (6).

En la etapa crónica latente, el cuerpo presenta mecanismos compensatorios que estimulan la proliferación linfocitaria, mientras que simultáneamente se continúa la depleción de CD4+ directa e indirectamente por la inflamación crónica, desencadenando un balance negativo progresivo (6, 7). Un estudio encontró que los conteos de CD4+ presentan una disminución de 4% por cada log₁₀ de copias/ml en un año (38). En estos pacientes es de gran importancia establecer el "Setpoint", o la carga viral en el momento de la Seroconversión, momento en la historia natural del VIH en la cual se producen anticuerpos para VIH, que ha demostrado ser uno de los predictores iniciales más relevantes en cuanto a determinar el tiempo de evolución hacia SIDA (8).

II. EL VIRUS DEL HERPES SIMPLEX TIPO 2

Epidemiológicamente se estima que aproximadamente 50 millones de personas presentan herpes genital en Estados Unidos, se consideran como formas en capacidad de provocar infección efectiva del tracto genital como el herpes simple tipo 1 y tipo 2 dentro de la familia *herpesviridae* (11). Un estudio de prevalencia en herpes genital demuestra una disminución o mantenimiento de la curva de herpes tipo 2 y un aumento de herpes tipo 1; de los casos encontrados en 1993, el 31% presentaron herpes 1, en el 2001 la prevalencia fue de 78% (10).

Clínicamente las infecciones por herpes genital se manifiestan con úlcera genital, sin embargo esta no es la manifestación más común. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde un eritema disseminado, erosión superficial, hasta una úlcera que no presenta un comportamiento típico en todas las ocasiones (13). Particularmente en pacientes inmunodeprimidos, las manifestaciones suelen presentarse de maneras atípicas, algunas veces simulando lesiones tumorales. En un gran porcentaje de los pacientes la infección se puede presentar de manera asintomática o expresarse como una forma muy leve de manera que la mayoría de las personas con herpes genital no conocen su diagnóstico. En varios estudios se ha demostrado que al realizar pruebas en sangre para herpes 2 solo un 37% había presentado síntomas (12), y aproximadamente el 88% de los casos positivos no tenían conocimiento previo acerca de su diagnóstico (11). Con el antecedente de una infección previa por herpes tipo 1, se encontró un riesgo de hasta 5 veces mayor de que al presentar una nueva infección por herpes tipo 2 esta sea asintomática (11).

La infección por herpes genital se clasifica en primer episodio o reactivación; la primera tiene 2 categorías; las infecciones primarias que se presentan sin anticuerpos para herpes 1 ni 2, y aquellas que son no primarias en las que hay una infección por herpes 2 con previa memoria

inmune para herpes 1, o existe una primera infección por herpes 1 con previa memoria inmune para herpes 2 (13). La primera infección por herpes simplex es la más importante y comúnmente más sintomática, se ha demostrado que conforme transcurren los años, la cantidad de episodios por reactivación son en menor cantidad y menos intensos. Durante la infección aguda inicial, las manifestaciones clínicas demostraron ser en un 67% sistémicas, incluyendo cefalea, alza térmica, mal estar general y mialgias; en un 98% se encontró prurito y dolor local en región genital, en 63% disuria, y en el 80% linfadenopatía inguinal dolorosa (13). En pacientes con características inmunológicas especiales, la infección por herpes tipo 2 puede expresarse atípicamente, en algunas ocasiones aparentando lesiones malignas como masas o pseudotumores. Por la frecuencia de lesiones de origen maligno en los grupos de pacientes con VIH, muchos son malinterpretados como carcinoma. Las masas con hipertrofia o pseudotumores se observan comúnmente en pacientes que presentan herpes tipo 2, con un conteo de CD4+ menor a 50 cel/mm³. Otro diagnóstico erróneo es el de infección por el virus del papiloma humano, en reactivaciones frecuentes por herpes tipo 2 pueden evidenciarse lesiones similares a condilomas independiente del conteo de CD4 o el régimen de TARMA con carga viral controlada (31).

El diagnóstico diferencial de una úlcera genital se debe realizar considerando la localización geográfica y epidemiología de la zona. La primera causa de úlcera genital es el herpes tipo 2, esto se cumple en la mayoría de lugares en el mundo, en EEUU la segunda causa es sífilis y la tercera en el chancroide (*haeophilus Ducreyi*) con una prevalencia casi insignificante (12). Otras causas de úlcera genital son la *chlamydia trachomatis serovars* (linfogranuloma venéreo) y la *klebsiella granulomatosis* (donovanosis o granuloma genital) (12).

III. COINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 Y EL VIRUS DEL HERPES SIMPLEX TIPO 2

Existen 2 circunstancias importantes por las cuales este virus de la familia *herpesviridae* aporta al crecimiento de la pandemia del VIH: por un lado, un paciente seropositivo, al encontrarse coinfectado con el herpes tipo 2, es más propenso a transmitir al virus de la inmunodeficiencia humana a un contacto sexual; y por otro, aquellos pacientes seronegativos para VIH, pero portadores del herpes tipo 2, son mejores aceptores de la infección por aquel.

Es importante resaltar que la prevalencia de herpes tipo 2 es alta en pacientes con VIH, aproximadamente del 60 a 80%.(19). Esto se explica porque los pacientes con VIH tienen mayor riesgo de adquirir herpes 2 y de presentar más episodios de reactivación en los cuales la replicación de VIH es más activa (15). El riesgo de adquirir herpes tipo 2 es de 3,7 a 4,7 veces mayor en un paciente VIH positivo que en una persona sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (19).

Además el herpes 2 es un factor de riesgo muy importante para adquirir VIH, varios estudios lo han demostrado mediante investigación de pacientes con coinfección, se estima que más del 25% de la incidencia de VIH puede atribuirse a un contagio previo por herpes tipo 2 (14). En un metanálisis Anna Wald y otros autores, demostraron que en la mayor parte de estudios caso-control incluidos, el riesgo de contraer VIH al tener herpes tipo 2 fue 3,9 veces mayor que en pacientes sin herpes tipo 2, y el riesgo de transmitir VIH cuando un paciente presenta coinfección fue de 2,1 veces mayor que en personas que solo presentaron VIH (15). También se estima que en poblaciones donde la prevalencia para herpes tipo 2 es elevada, por ejemplo del 80%, el riesgo atribuible a VIH es de casi el 50% (15). Otros autores corroboran con la información de que una infección por herpes tipo 2 se asoció con 2,7 veces más riesgo de

adquirir VIH en pacientes de género masculino y 3,1 veces más riesgo en pacientes del género femenino (16).

En la región genital la mucosa es rica en células dendríticas, linfocitos y macrófagos, las principales puertas de entrada del sistema inmune para el VIH. Es lógico que en estos sectores, la presencia de una úlcera o proceso inflamatorio provoque un reclutamiento específico para esta línea celular, tal es el caso de las manifestaciones clínicas por la reactivación e infección aguda por herpes tipo 2. Se ha encontrado un incremento significativo de estas líneas celulares en toda la mucosa genital de pacientes que tienen herpes tipo 2 activo o latente, con CD4+ 3 veces más altos y células dendríticas con niveles 10 veces más altos de lo esperado (21). Una úlcera genital, aumenta el riesgo de contagio por VIH, la probabilidad de contagio por acto sexual es de 0,0011 y con úlcera genital por herpes tipo 2 se incrementa a 0,0041 a diferencia de otras infecciones de transmisión sexual, que pueden provocar úlcera genital, que no demostraron influenciar significativamente (19).

Por lo anteriormente expuesto, se intuye que administrar tratamiento antiviral contra el herpes tipo 2 podría disminuir el riesgo de transmisión del VIH a una pareja seronegativa, sin embargo, y aunque la misma disminuye la incidencia de úlceras genitales, no parece afectar favorablemente las tasas de transmisión del VIH.

Existe una estrecha relación, molecular e inmunológica entre estos dos virus, como demuestran algunos estudios que datan de 1981 y 1986, que ya exponen información sobre la coinfección del VIH-1 y herpes tipo 2. En 1989 se realizaron estudios con el objetivo de determinar exactamente en qué consiste el sinergismo entre el VIH y el herpes tipo 2, para lo cual se utilizaron cultivos libres de bacterias con linfocitos CD4+ que fueron coinfectados para ambos virus. Se seleccionaron variantes de herpes tipo 2 con deleciones genéticas para la

síntesis de diferentes proteínas. Se demostró que 2 proteínas específicas ICP0 e ICP4 pueden unirse a la porción LTR (long terminal repeat) del VIH y estimular la replicación viral. La producción de ambas proteínas es necesaria para la supervivencia del herpes tipo 2. Además se hallaron diferencias muy significativas en cuanto a la cantidad de copias virales, al cuarto día se comparó el crecimiento viral evidenciando un antígeno para VIH 10,000 veces mayor en los cultivos coinfectados que los cultivos que solo presentaban VIH (18).

La principal preocupación radica en que este grupo de pacientes inmunocomprometidos, presentan coinfecciones crónicas que requieren de terapia antibiótica y antiviral de manera regular por largos periodos, esto puede llevar a crear cepas de virus, al igual que bacterias, hongos y parásitos resistentes a la terapia. En el caso del herpes tipo 2, se ha demostrado que en los pacientes con tratamiento por largos periodos no existe desarrollo de resistencia, al menos esto refieren los estudios realizados en personas con integridad inmune que presentan respuestas de control adecuado ante la infección y en quienes con un poco de apoyo por parte de los antivirales se logra mantener un control de la infección que permanece latente con menor número de episodios de reactivación. En la población general la resistencia es del 0,18% a 1%, comparado con 5% en pacientes con VIH, esto presenta una asociación positiva con carga viral elevada, menor conteo de CD4+ y episodios por reactivación frecuente por herpes tipo 2 (28). La evidencia demuestra un aumento de resistencia por parte del herpes tipo 2 en pacientes VIH, recordando que 5% aún representa una cifra baja. La decisión sobre el inicio de terapia antiviral dependerá de la situación en la que se encuentre el paciente, en cuanto a su disciplina, adherencia al tratamiento y estado inmunológico. Para algunos pacientes la adherencia se ve afectada al tener que recordar cómo completar su esquema diario de TARMA, y aumentar la medicación podría interferir incluso con el uso adecuado de la TARMA influenciando además para crear resistencia.

CAPÍTULO III

MÉTODOS

Esta investigación se dividió en 2 estudios:

1. Estudio analítico en pacientes con VIH *naive*
2. Estudio comparativo entre pacientes con VIH *naive* y aquellos que reciben TARMA en una cohorte histórica.

I. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo general del estudio analítico:

Determinar, en pacientes VIH positivos *naive*, la diferencia entre conteo de CD4 y carga viral entre los dos grupos: aquellos que presentan HSV2 y aquellos que no presentan HSV2,

Objetivo general del estudio comparativo:

Determinar la diferencia entre pacientes *naive* y aquellos que reciben TARMA, en cuanto al tiempo transcurrido con VIH sin haber recibido TARMA en relación con la presencia de herpes tipo 2.

Objetivos específicos del estudio analítico:

- Determinar en pacientes *naive*, si existe correlación en conteo de CD4+ y carga viral entre los pacientes con y sin infección por herpes tipo 2.

- Determinar la prevalencia para HSV2 en pacientes *naive*

- Determinar cuantos pacientes VIH positivos **naive** han presentado úlceras genitales en relación con HSV2.

Objetivos específicos del estudio comparativo:

-En los pacientes que reciben TARMA, considerando el resultado para HSV2, determinar el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de VIH hasta el inicio de TARMA.

-En pacientes que reciben TARMA y han presentado úlceras genitales determinar cuál es la relación con la presencia de HSV2

-Determinar cuál es la diferencia de prevalencia para herpes tipo 2 entre los grupos de pacientes **naive** y aquellos que reciben TARMA

II. HIPÓTESIS

Hipótesis del primer estudio:

-Hipótesis nula: Dentro de los pacientes VIH positivos **naive**, entre los grupos HSV2 negativos y positivos, no existe diferencia entre la carga viral y conteo de CD4.

-Hipótesis alternativa: Dentro de los pacientes VIH positivos **naive**, entre los grupos HSV2 negativos y positivos, existe diferencia entre la carga viral y conteo de CD4.

Hipótesis del segundo estudio:

-Hipótesis nula: No existe diferencia entre pacientes **naive** y aquellos que reciben TARMA, en cuanto al tiempo transcurrido con VIH sin haber recibido TARMA en relación con la presencia de herpes tipo 2.

-Hipótesis alternativa: Existe diferencia entre pacientes *naive* y aquellos que reciben TARMA, en cuanto al tiempo transcurrido con VIH sin haber recibido TARMA en relación con la presencia de herpes tipo 2.

III. VARIABLES

VARIABLES DEL ESTUDIO				
Nombre	Tipo	Método	Escala	Indicador
Herpes tipo-2 IgG	Cualitativa	ELISA en plasma de pacientes	ELISA IgG: positivo o negativo	Proporción
	Dicotómica			
Herpes tipo-2 IgM	Cualitativa	ELISA en plasma de pacientes	ELISA IgM: positivo o negativo	Proporción
	Dicotómica			
Conteo de CD4+	Cuantitativa	Citometría de flujo	cel/ul	Mediana, media, desviación estandar, varianza, , asimetría, curtosis, rango
	Discreta			
	Estricta			
Carga viral	Cuantitativa	PCR	copias/cc	Mediana, media, desviación estandar, moda, varianza, rango, asimetría, curtosis,
	Discreta			
	Estricta			
Edad	Cuantitativa	Historia clínica	Número de años	

	Discreta			Mediana, media, desviación estandar, varianza, moda asimetría, curtosis, rango
Género	Cualitativa Dicotómica	Género según la historia clínica	Total de pacientes masculinos/total de pacientes y total de pacientes femeninos/total de pacientes: femenino o masculino	
Estado civil	Cualitativa Categórica	Historia clínica en copia de cédula de identidad	Soltero Unión libre Casado Viudo divorciado	
Ocupación	Cualitativa	Historia clínica	Ocupación	
Inclinación sexual	Cualitativa	Historia clínica	Heterosexual Homosexual Bisexual	

Edad de inicio de vida sexual activa	Cuantitativa Discreta	Historia clínica	Número de años	Mediana, media, desviación estandar, varianza, moda, asimetría, curtosis, rango
Tiempo que se ha recibido TARMA	Cuantitativa Discreta	Historia clínica	Número de años	Mediana, media, desviación estandar, moda, varianza, asimetría, curtosis, rango
Pacientes con HIV que asisten a la unidad de atención integral de PVV del hospital Dr. Enrique Garcés	Cuantitativa Discreta Estricta	PVV que asisten por consulta externa historia clínica	Historias Clínicas; cantidad numérica	
TARMA	Cualitativa Dicotómica	Pacientes que reciben o no TARMA	Historias Clínicas: Si/No	
Úlcera genital	Cualitativa Dicotómica	Historia clínica	Si/No	

Tiempo de diagnóstico de infección por VIH	Cuantitativa Discreta	Historia clínica	Número de años	Mediana, media, desviación estandar, moda, varianza, asimetría, curtosis, rango
--	--------------------------	------------------	----------------	--

IV. ÁREA DE ESTUDIO Y MUESTRA

Estudio realizado en Ecuador en la ciudad de Quito, en la clínica de atención integral para PVV en la consulta externa de infectología del Hospital Enrique Garcés.

En el desarrollo de la primera parte del estudio, el muestreo se obtuvo a partir de un universo de pacientes que presentan VIH que son naive. Para ello, se contó con la existencia de 110 pacientes que cumplen estos criterios (en la base de datos de la clínica de atención integral de VIH del Hospital Enrique Garcés), de 110 pacientes, 10 pacientes de los cuales 8 no regresaron a la clínica 2 no cumplieron con los criterios de inclusión, 100 fueron reclutados. Para la segunda parte se tomó un grupo de 100 pacientes más de manera aleatoria, con similares características que reciben TARMA. De modo que se realizaron dos grupos pareados para las comparaciones del segundo estudio. Para el segundo grupo, se procedió a revisar la base de datos de la clínica de atención integral de VIH del Hospital Enrique Garcés, hallándose un registro de 654 pacientes que cumplían con todos criterios para el segundo grupo. Estos pacientes fueron seleccionados al generar aleatoriamente 100 números por el programa Excel (Microsoft 2003).

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 y que asisten a la clínica de HIV del Hospital Enrique Garcés con regularidad en los que se ha confirmado HIV por Western-Blot

Pacientes que deseen entrar al estudio y firmen el consentimiento informado

Criterios de exclusión

Menores de 18 años

Pacientes con Western-Blot negativo

Pacientes que no firmen el consentimiento informado, decidiendo no participar en el estudio.

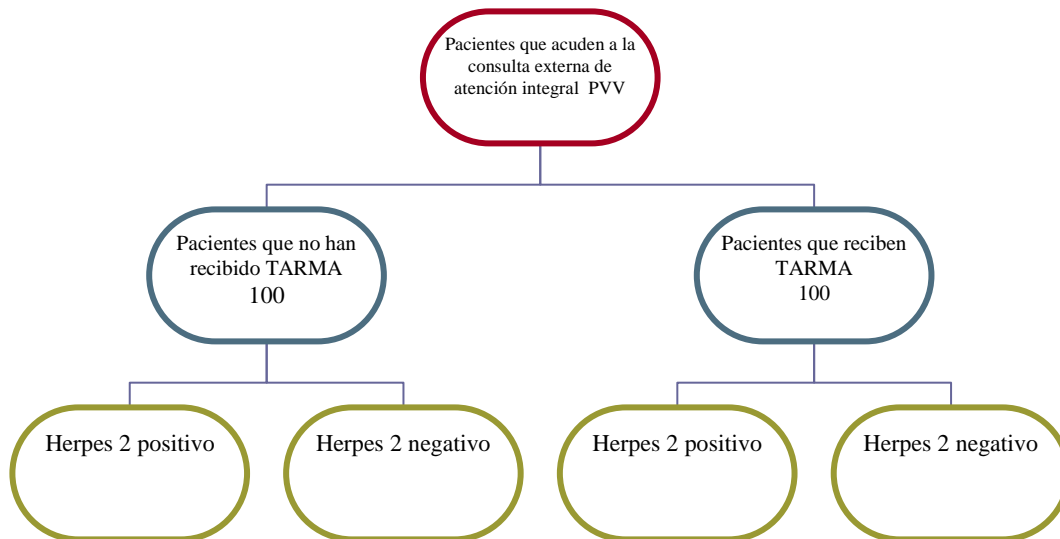
Pacientes que no asistan regularmente a la consulta de la clínica de HIV

Pacientes que se encuentren al momento recibiendo terapia para cualquier virus de la familia del herpes

V. DISEÑO DE ESTUDIO Y METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio transversal analítico en pacientes naive y comparativo entre pacientes naive y una cohorte histórica de enfermos que reciben TARMA.

Figura 1. Diseño del estudio según el muestreo



De los pacientes que acuden a la consulta externa de la clínica de atención integral para PVV del hospital Enrique Garcés se seleccionaron a todos los pacientes que no han recibido TARMA, 100 de ellos y aleatoriamente se asignaron 100 pacientes más que reciben TARMA. A todos se les realizaron exámenes para IgM y para IgG de herpes tipo 2 para su clasificación en 2 grupos nuevos, con y sin herpes tipo 2.

Fuente: protocolo de esta investigación. Elaboración: Autora

METODOLOGÍA

Posterior a la autorización por parte del departamento de docencia del Hospital Enrique Garcés para la realización de esta investigación y el acceso al archivo de los pacientes que pertenecen a la clínica de atención integral para PVV, se encontraron los 200 pacientes seleccionados, 100 de ellos naive y 100 de ellos pertenecientes al grupo TARMA(que reciben terapia antirretroviral), se les presentó el documento de consentimiento informado, (ver anexo 1) y se tomó muestras de sangre con la técnica de venopunción utilizando un vacutainer se llenaron 2 tubos uno sin anticoagulante y uno con tapa lila (EDTA) para realizar los exámenes. Las

muestras fueron transportadas al Instituto Izquieta Pérez para el análisis de conteo de CD4+ y carga viral así como la realización de un ELISA para herpes tipo 2. Para el proceso de centrifugación se utilizó una centrífuga marca FANEM baby II modelo 206 de industria brasilera. El kit de análisis para ELISA de Herpes tipo 2 es marca Bioline ref I231-1186 para IgM y ref I231-1176 para IgG. Presentando una sensibilidad de 90.5% y especificidad de 97.1% para IgM y una sensibilidad de 92.1% y especificidad de 90% para IgG. Se consideró, un resultado positivo para herpes tipo 2 de IgM o de IgG, todos aquellos que indiquen un valor mayor a uno, según las especificaciones del manual.

Posteriormente se completaron los datos sobre el resto de variables de cada paciente con el registro de información obtenida a través de cada historia clínica. Los registros fueron realizados inicialmente en tablas escritas a mano y posteriormente se pasaron los datos a las mismas tablas en programa Excel (Microsoft XP 2002).

VI. ANÁLISIS DE DATOS

Plan de Análisis:

Se analizaron los datos exportados desde Excel, mediante el programa SPSS v.18.0 utilizado en la Pontificia Universidad Católica Del Ecuador, obtenido a través de la empresa Ingelsi, 2012.

Se procedió a categorizar algunas de las variables con el objetivo de facilitar su análisis e interpretación al correlacionarlas con otras variables.

- Ocupación: Se separaron 4 categorías; empleados (sin título de educación superior), profesionales, quehaceres domésticos, comerciantes y otros (estudiantes, jubilados y desempleados)

-Conteo de CD4+: como lo establecen guías internacionales las categorías son 3: mayor a 500 CD4+ cel/mm³, de 499 a 201 CD4+ cel/mm³, y finalmente menos de 200 CD4+ cel/mm³.

-Tipo de infección por el virus de herpes tipo 2: esta variable se encuentra determinada por 2 parámetros o variables, IgG e IgM; IgM positiva representa una infección aguda, IgG positiva refleja una infección crónica (latente) y ninguna.

- Tiempo transcurrido con diagnóstico de VIH sin haber recibido TARMA: esta variable se calculó en pacientes que reciben TARMA sustrayendo el tiempo que ha recibido terapia al tiempo desde el diagnóstico de VIH. Los pacientes naive, al no recibir TARMA se utilizó el tiempo desde el diagnóstico hasta el momento de recolectar la muestra. Con el objetivo de categorizar esta variable se la clasificó en: inicio de TARMA temprano; 0-2 años, intermedio; 3-5 años, tardía; 6-8 y muy tardía 9-11 años

Para el análisis de datos se obtuvieron los estadísticos descriptivos de la muestra: medidas de la tendencia central y la dispersión. Tanto el conteo de CD4+ como carga viral, presentaron una distribución normal, el test utilizado fue la prueba t, y se correlacionaron estas variables. Las variables cualitativas se analizaron mediante Chi cuadrado. Aceptando un valor de p igual o menos a 0,05 como significativo.

Para el test de hipótesis del segundo estudio, se utilizó la prueba de U de Wilcoxon aceptando siempre como significativo a una p menor a 0,05. Para realizar las correlaciones entre las variables cualitativas se utilizó el chi cuadrado.

VII. ASPECTOS BIOÉTICOS

Se solicitó una carta de autorización por parte del departamento de docencia del Hospital Enrique Garcés para realizar el estudio en el Hospital en la consulta externa de atención integral para PVV y para el acceso a las historias clínicas de cada paciente.

Se informó sobre el estudio a los pacientes con criterios de inclusión y se obtuvo la firma del consentimiento informado posterior a la explicación detallada sobre la investigación y los beneficios que este ofrece, de igual manera sobre los exámenes de sangre. A los pacientes *naive*, se les solicitó acudir al instituto Izquieta Perez para realizar el exámenes de IgG e IgM de HSV2, ya que ellos acuden a los controles por consulta externa cada 6 meses o anualmente.

CAPITULO IV

RESULTADOS

1. Estudio transversal analítico en pacientes naive:

Se trató de una muestra de 100 pacientes naive para TARMA, con una razón de hombres/mujeres de 3,54. La edad (en años) mínima fue de 18 y la máxima de 36 media de 31,5. En estado civil, 54% fueron solteros, 25% se encontraron en unión libre, 14% casados, 3% divorciados, y 4% viudos. El 40% fueron empleados sin título universitario, 11% profesionales, el 16% se dedicaron a quehaceres domésticos (tarea realizada exclusivamente por las mujeres), 13% refirieron laborar como comerciantes, el 20% en otras actividades. El 9% refirió desempleo.

Mas de la mitad, el 58% se identificaron como heterosexuales, 21 como homosexuales y el 21 restante como bisexuales. La edad de inicio de vida sexual activa se presentó con una media de 16.

Determinantes de VIH; los CD4+ presentaron una media de $321,7 \pm 170,6$, una mediana de 310, 23 fue el valor mínimo con un máximo de 1000, el 50% se encontró entre 194 y 401. La carga viral tuvo en promedio un valor de $5,56 \log_{10} \pm 0,8$ con una mediana de 4,74, el valor más alto de $5,98 \log_{10}$ y mínimo de $1,63 \log_{10}$.

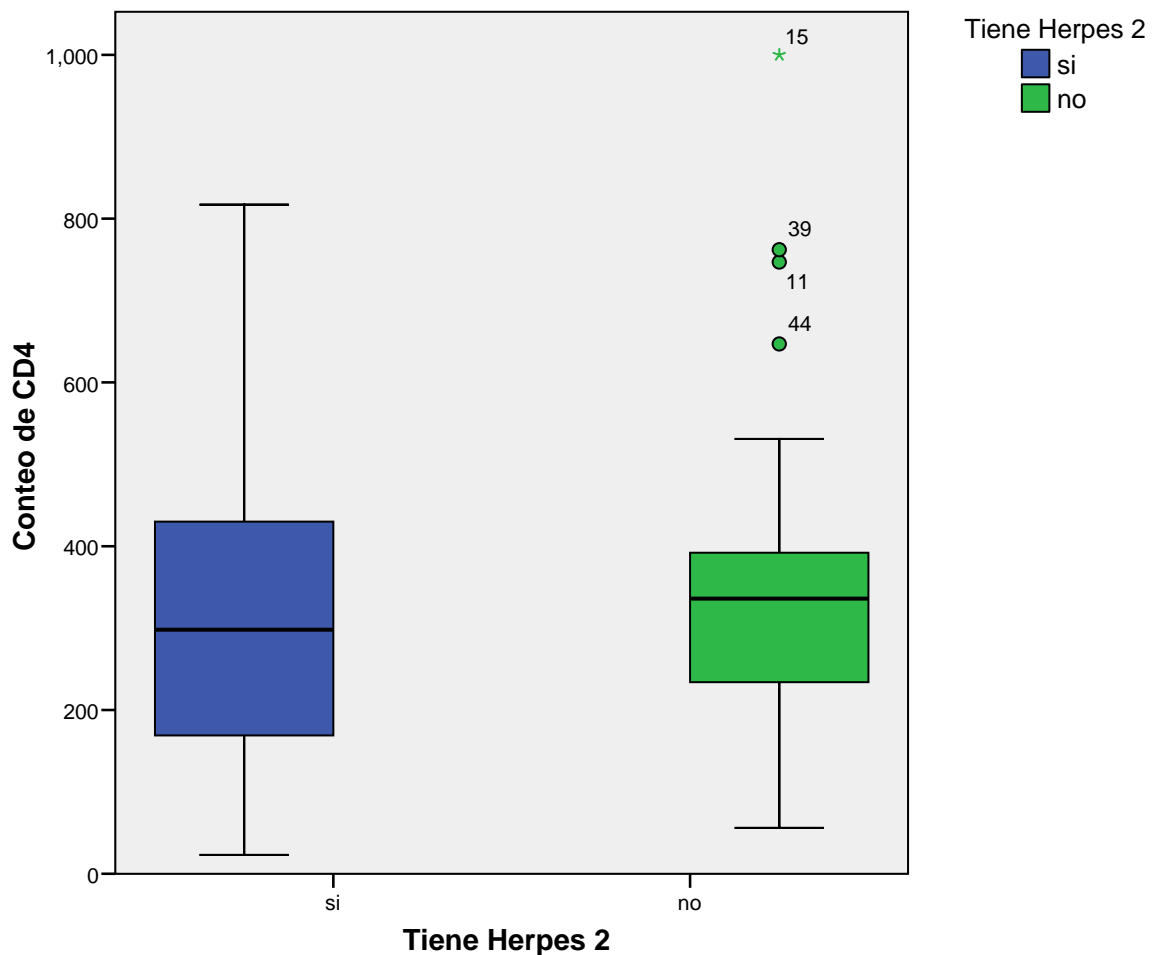
Hipótesis para el primer estudio:

Para el test de hipótesis, con la prueba T se encontró una $p=22$ para CD4+ y $p=0,66$ para carga viral, por lo cual se acepta la hipótesis nula de que no hay diferencias entre CD4+ y carga viral entre los pacientes naive con y sin infección por herpes tipo 2.

1.2 Correlación entre herpes tipo 2 en cuanto a la carga viral y conteo de CD4+ en pacientes naive:

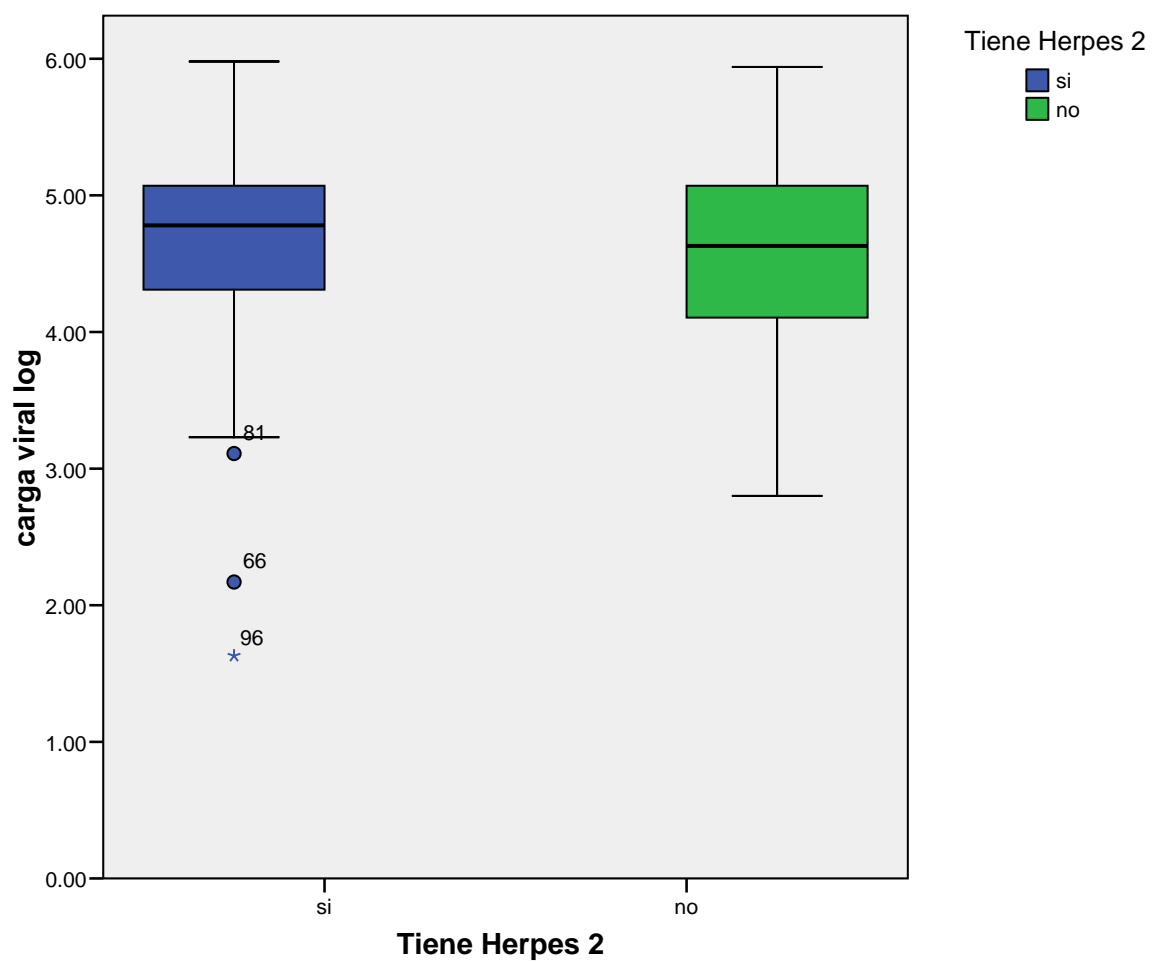
Al correlacionar (coeficiente de correlación intraclass) la presencia o ausencia del herpes tipo 2 frente al conteo de CD4 y carga viral; los valores obtenidos, fueron, respectivamente de 0 y de 0,021 valores que descartan cualquier correlación.

Figura 2. Pacientes del grupo naive con y sin herpes tipo 2 y conteo de CD4+



Fuente: base de datos de esta investigación. Elaboración: Autora

Figura 3. Pacientes del grupo naive con y sin herpes tipo 2 y carga viral



Fuente: base de datos de esta investigación. Elaboración: Autora

Tabla. 1 Pacientes naive con y sin infección por herpes tipo 2, carga viral y CD4+.				
Herpes tipo 2	CD4		Carga Viral	
	Con HSV-2	Sin HSV-2	Con HSV-2	Sin HSV-2
Mediana	298	336	4,78	4,63
Valor máximo	817	1000	5,98	5,94
Valor mínimo	23	56	1,63	2,8
IQR	264	163	0,78	0,98
1er Percentil	167	232	4,3	4,09
3er Percentil	431	395	5,08	5,07

Fuente: Base de datos de esta investigación. Elaboración: Autora

1.3. Prevalencia de herpes tipo 2 en pacientes VIH positivos, naive

En el grupo de pacientes naive, se encontró una prevalencia de 49% para herpes tipo 2, similar a la observada en el la población general investigada en otros países de 50 a 60%.(34)

El tipo de infección para herpes se clasificó según los resultados para IgG e IgM de inmunoensayo tipo ELISA para herpes tipo 2. Infección aguda; resultados con IgM mayor a 1, Infección crónica; resultados con IgG mayor a uno e IgM menor a uno, No presenta infección; los resultados con IgG e IgM menores a 1. El porcentaje de pacientes con infección aguda fue de 7%.

Tabla 2. Infección por herpes tipo 2 en pacientes naive		
	Frecuencia	Porcentaje
No Presenta infección	51	51,0%
Infección Crónica	42	42,0%
Infección Aguda	7	7,0%
Total	100	100,0%

Fuente: Base de datos de esta investigación. Elaboración: Autora

1.4. Porcentaje de pacientes VIH positivos, naive que presentaron úlcera genital en relación con el resultado para herpes tipo 2.

Los pacientes dentro del grupo TARMA, con úlcera genital y herpes tipo 2 presentaron una correlación positiva de ambas variables. El test de Chi cuadrado, demostró que esta relación no es debida al azar.

Tabla 3. Herpes tipo 2 y Úlcera genital en pacientes naive					
		Herpes tipo 2		Chi	P
		Si	no		
Úlcera Genital	si	35	5	39,5	>0,01
	no	14	46		

Fuente: Base de datos de esta investigación. Elaboración: Autora

2. Resultados para la Segunda parte del estudio

2. Estudio comparativo entre pacientes naive y una cohorte histórica de enfermos que reciben TARMA

Tabla 4. Características de los grupos muestrales		
Variabes	Pacientes Grupo Naive	Pacientes Grupo TARMA
Razón Hombres/Mujeres	3,54	1,7
Edad	31,5 ± 9,4	34,8 ± 10,4
Edad IVSA	16 ± 2,7	16,9 ± 3,3
CD4+	321,7 ± 170,6	384,9 ± 192,7
Carga Viral	4,56 ± 0,8	0,07 ± 0,3
Heterosexuales	58%	64%
Homosexuales	21%	22%
Pacientes con VIH/SIDA	26%	20%
Profesionales	11%	7%
Desempleados	9%	10%

IVSA: inicio de vida sexual activa.

Fuente: Base de datos de esta investigación. Elaboración: Autora

Prueba de hipótesis para el segundo estudio:

Para la demostración de la hipótesis alternativa: existe diferencia en cuanto al tiempo transcurrido con VIH sin haber recibido TARMA entre pacientes naive y aquellos que reciben TARMA, en relación con la presencia de herpes tipo 2, se empleó la prueba U de Wilcoxon, se

obtuvo un valor de $p=0,05$, que fue significativo, con lo cual se acepta la hipótesis alternativa que indica que el tiempo transcurrido con infección por VIH sin haber recibido TARMA, es diferente entre el grupo de pacientes naive y aquellos que reciben TARMA.

Al repetir las pruebas categorizando los pacientes con y sin herpes tipo 2, se presentan grupos no pareados, el primero con 96 casos sin herpes tipo 2 y 104 con herpes tipo 2. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para cada caso comparando el tiempo con VIH durante el cual no se ha recibido TARMA en los grupos naive y TARMA, obteniéndose los valores para pacientes sin herpes tipo 2 de $p=0,42$ y en pacientes con herpes tipo 2 $p=0,49$, ninguna de ellas estadísticamente significativa. Esta relación nos indica que la diferencia del tiempo con VIH sin haber recibido TARMA es dependiente del herpes tipo 2.

2.1. Determinar la diferencia entre pacientes que reciben TARMA, en cuanto al tiempo transcurrido con VIH sin haber recibido TARMA en relación con la presencia de herpes tipo 2.

Se realizó una prueba t para la comparación del tiempo transcurrido con VIH sin haber recibido TARMA entre pacientes con y sin herpes tipo 2. Se obtuvo un valor de $p=0,34$ no significativo con una media para los pacientes con coinfección de 21,75 meses y de 17,98 meses en pacientes sin herpes tipo 2.

2.2. En pacientes que reciben TARMA y han presentado úlceras genitales, determinar cual es la relación con HSV2

Al igual que en el grupo naive, los pacientes TARMA, presentando tendencias similares, reflejaron un valor de 55 casos de herpes tipo 2. La relación positiva encontrada hacia las

ulceras genitales de los pacientes con respecto a la infección por herpes tipo 2 no fue atribuida al azar.

Tabla 5. Herpes tipo 2 y Ulcera genital en pacientes que reciben TARMA					
		Herpes tipo 2		Chi	P
		si	No		
Ulcera Genital	si	16	3	8,08	>0,05
	no	39	42		

Fuente: base de datos de esta investigación. Elaboración: Autora

2.3. En pacientes VIH positivos determinar la diferencia de prevalencia de HSV2 entre los pacientes *naive* y aquellos que reciben TARMA

La prevalencia de herpes tipo 2 encontrada en el grupo naive fue del 49% y en el TARMA representó el 55%, al analizar los resultados mediante correlación, encontramos un valor para Chi de 0,72 con una $p > 0,05$, no significativo.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

1. Estudio transversal analítico en pacientes naive:

Las características descriptivas del primer grupo de pacientes se comentarán más adelante en la segunda parte de la investigación. Como generalidades, comentaremos que los rasgos más importantes del primer grupo muestral son que este exhibe una cantidad mayor de casos del género masculino y la relevancia que representan para el estudio, las variables como conteo de CD4 y carga viral en estos individuos.

Hipótesis del primer estudio realizado en 100 pacientes naive:

El primer objetivo del estudio consistió en la comprobación de la hipótesis sobre la relación establecida en estudios previos entre la presencia de herpes tipo 2 y su efecto sobre el conteo de CD4+ y carga viral en pacientes con VIH.

Evidenciando que tanto el conteo de CD4+cel/mm³ como la carga viral presentaron una distribución normal, se eligió como mejor alternativa el realizar el test t para la hipótesis. Se realizó el test t para comparación de medias en muestras no relacionadas considerando los 2 grupos formados según el resultado para herpes tipo 2, diferenciando si existe o no infección, y al comparar las medias de CD4+ y carga viral. Según las tablas de comparación para conteo de CD4+ y carga viral entre pacientes con y sin infección por herpes tipo 2, es evidente que se mantienen valores muy similares entre ambos grupos tanto para rango intercuartíl y percentiles como para medianas.

Según los resultados para el test t, se acepta la hipótesis nula y se descarta la hipótesis alternativa. En algunos estudios no se ha observado el comportamiento esperado en especial

la influencia que ejerce el herpes tipo 2 sobre un aumento de la carga viral de VIH de manera significativa. En un estudio realizado en Uganda en mujeres, se realizó un intento de determinar el impacto que causa el herpes tipo 2 correlacionando las mismas variables de este estudio, conteo de linfocitos CD4+ cel/mm³ y carga viral sin lograr establecer una relación estadísticamente significativa (21). Tan solo se pudo concluir que fue más frecuente encontrar replicación viral por herpes tipo 2 en región genital de pacientes que presentaban carga viral para VIH-1 mayor y conteo de CD4+ menor. La correlación entre carga viral para VIH-1 y herpes tipo 2, se ha encontrado principalmente en estudios de intervención con terapia antiviral para herpes tipo 2, supresiva o episódica (23, 24, 25).

En estas investigaciones se han observado cambios en la carga viral con una disminución de aproximadamente 0,25log₁₀ y en otros 0,13 log₁₀ al utilizar acyclovir (44). Como se mencionó en la introducción al discutir coinfección por herpes tipo 2 y VIH, esta relación no está del todo establecida, pueden existir otros factores como un efecto directo del acyclovir sobre el VIH-1 (29) o sobre otro virus de la familia del herpes que estimule la replicación de VIH (18).

El coeficiente de correlación intraclase nos permitió descartar cualquier relación entre las variables CD4+ y carga viral, incluso al comparar estas variables para grupos con y sin herpes tipo 2. Se generaron gráficos de cajas para demostrar las diferencias entre el conteo de CD4+ y carga viral en el grupo naive entre pacientes que presentan o no infección por herpes tipo 2. (Ver figuras 2 y 3). En el cuadro de diferencias de valores para los gráficos podemos notar la similitud de datos entre los grupos para herpes tipo 2. Clínicamente hay una relación inversa en cuanto a la carga viral y el conteo de linfocitos CD4+, la cantidad de copias de RNA de VIH presenta gran varianza y los cambios cuantitativos altos no suelen presentarse como significativos para la clínica ni el tratamiento, el conteo de CD4+ sí lo es. La carga viral gana importancia cuando los casos son diagnósticos recientes y se ha establecido el “setpoint”,

independiente de la cantidad de CD4+ cel/mm³, este es el predictor inicial más importante de progresión a SIDA y muerte (34). El conteo de CD4+ gana importancia como predictor posteriormente. En cuanto a la carga viral algunos factores pueden aumentar los valores de esta variable son independientes del propio estado infeccioso por el VIH, como el antecedente de vacunas e infecciones de otro tipo que no fueron variables investigadas en este estudio.

2. Estudio comparativo entre pacientes que reciben TARMA y aquellos que son naive

En el segundo estudio el objetivo principal fue la comparación entre los grupos de 100 pacientes naive y 100 pacientes que reciben TARMA. Entre ellos se intentó demostrar si el grupo que recibe TARMA presentó una progresión más veloz de la enfermedad que finalizó en requerir terapia en menor tiempo, con relación al herpes tipo 2. Simultáneamente se esperaba que la prevalencia de herpes tipo 2 sea elevada en pacientes del grupo que recibe TARMA, la cual fue similar en ambos grupos. La variable calculada para esta comparación fue el tiempo de diagnóstico hasta el inicio de TARMA y en el caso de los pacientes naive hasta el día de la recolección de la muestra.

El resultado fue contrario al esperado, si bien se evidenció una diferencia en el tiempo de infección por VIH sin haber recibido TARMA, la variable en pacientes naive fue significativamente menor. La información se encuentra determinada porque en el grupo de pacientes naive, la mayoría fueron casos identificados recientemente y fueron casi en su totalidad casos nuevos en la clínica de atención integral a PVV del hospital Enrique Garcés. Los pacientes que reciben TARMA, fueron pacientes con diagnósticos de larga data y algunos recibieron terapia inicial cuando el Ministerio de Salud Pública había establecido que esta debía iniciarse al presentar CD4+ menores a 250 cel/mm³, existiendo varios sesgos para la

validación de la hipótesis, podemos concluir que el tiempo fue significativamente menor en el grupo de casos naive.

Para la comparación con la variable herpes tipo 2, se segmentó la base de datos en 2 grupos dependiendo de la variable herpes tipo 2; dentro de cada grupo se compararon entre pacientes que reciben TARMA y el grupo de pacientes naive, el tiempo transcurrido con infección por VIH sin haber recibido terapia. En ambos casos se utilizó la prueba para hipótesis de la U de Mann-Whitney para grupos no pareados, ambos grupos con herpes tipo 2 y sin herpes tipo 2 presentaron valores para $p > 0,05$, o no significativo. No existe una diferencia en el tiempo transcurrido con infección con VIH sin haber recibido TARMA entre los grupos naive y los que reciben TARMA cuando se dicotomizan los grupos según el estado infeccioso para herpes tipo 2. Esta prueba nos evidencia que el herpes tipo 2 es causante de diferencia en el tiempo de infección sin haber recibido TARMA. La dificultad para concluir el contraste en esta hipótesis se encuentra en la igualdad de prevalencia de la infección por herpes tipo 2 en los dos grupos de estudio. La diferencia de prevalencia para herpes tipo 2 entre estos grupos hubiera apoyado los resultados obtenidos en esta prueba de hipótesis.

Resultados sobre la prevalencia de herpes tipo 2 en ambos grupos

La prevalencia para herpes tipo 2 fue similar en ambos grupos, cercana a la mitad de los casos, lo cual coincide con la estadística a nivel mundial en este grupo de pacientes. En Estados Unidos esta es del 60% y entre otros grupos poblacionales es del 50%.(1, 3, 12)
El virus del herpes tipo 2 ha ejercido una influencia importante sobre el riesgo de contagio por VIH, en poblaciones con una prevalencia elevada para herpes tipo 2. Este puede ser responsable de más de la cuarta parte de los casos nuevos anuales (14, 17, 19).

Originalmente se esperaba observar una mayor prevalencia en pacientes con mayor inmunosupresión, o en pacientes de larga data como es el caso del grupo que recibe TARMA. El comportamiento en cuanto a la distribución de la variable herpes tipo 2 fue uniforme en todos los grupos.

Resultados para úlceras genitales en ambos grupos

La manifestación clínica más frecuente del herpes tipo 2 es la úlcera genital. Este virus es responsable del 50% de estas lesiones (13, 22). Dentro de ambos grupos de pacientes se encontró una correlación significativa y no debida al azar entre úlcera genital y un resultado plasmático positivo para herpes tipo 2. Al mismo tiempo, la presencia de úlceras genitales no se encontró con frecuencia entre los pacientes con resultados negativos para herpes tipo 2. Hubo una distribución con más casos de úlceras entre los sujetos con infección crónica que en la aguda según la fase de la infección por herpes tipo 2; los datos no se vieron influenciados por los CD4+ ni por la carga viral.

Existieron escasos reportes de infección con un valor de IgM positiva (infección aguda), por lo que el resultado es atribuible al pequeño valor de representación de este subgrupo. Previo al conocimiento sobre las afectaciones y clínica en infección aguda por herpes tipo 2, concluimos en decir que la afectación más frecuente no se expresa como úlcera genital, se manifiesta principalmente con dolor y prurito local en un 98% de los casos. En la infección primaria existe afectación sistémica en un 67% y linfadenopatía inguinal dolorosa en 80% (13).

Los casos de episodios con reactivación, no siempre reflejan clínica y pueden elevar la IgM.

De 13 casos con IgM positiva para herpes tipo 2, 3 de ellos no presentaron síntomas de úlcera genital, el porcentaje de casos que sí la presentaron fue de 76,9%, lo cual concuerda con la información anteriormente mencionada sobre el herpes siendo la causa más frecuente de estas lesiones. 8 pacientes presentaron úlceras genitales con un resultado negativo para herpes tipo 2, indicador de que coexistieron otras causas.

Univariabes

Con el análisis de la variable género en todos los individuos de esta investigación, podemos concluir que los casos en mujeres no prevalecen sobre el otro género; si realizamos un análisis un poco más profundo notamos que aparentemente la cantidad de mujeres con VIH es baja. En el contexto del tiempo, la situación adquiere otra connotación. Considerando el informe UNGASS para Ecuador refieren una cifra para la razón hombres/mujeres de 2,95 para el 2008 y una de 2,44 en el 2009 con tendencia a la disminución por un aumento de casos de género femenino (2). En esta investigación realizada se estimó una razón de 2,38 en este año; en comparación con los resultados nacionales, la tendencia expresa un aumento de casos de género femenino. Entre los grupos naive y aquellos que reciben TARMA se evidenció una diferencia importante en la razón hombres/mujeres, con un valor de 3,54; concluimos que en el primer grupo se encontraron más casos de género masculino que en el segundo grupo con una razón de 1,7 respectivamente. (Ver cuadro 4).

La inclinación sexual presenta una interpretación similar a la revisada en la variable género, la mayoría de pacientes de la muestra se identificaron como heterosexuales, tan solo 43 pacientes de 200 fueron homosexuales representando el 21%. El contraste de este valor con la población general representa una dificultad, no se conoce con exactitud el porcentaje de ecuatorianos que se identifiquen como homosexuales en nuestra localidad (2). Evidentemente esta cantidad debe representar mucho menos de un quinto de los ecuatorianos, existe un

estudio peruano donde aproximadamente el 4,9% de la población masculina es homosexual (35). La proporción de este grupo en pacientes infectados con VIH es mayor. La inclinación sexual no causó ningún efecto sobre la prevalencia de herpes tipo 2 en ninguno de estos dos grupos, las frecuencias resultaron similares.

Más de la mitad de los pacientes son solteros, la segunda frecuencia más alta fue unión libre. El estado civil es un factor psicológico importante, representa el apoyo de redes sociales y familiares, la inestabilidad entre parejas sexuales denota un aspecto negativo emocional.

La edad de inicio de vida sexual activa presentó un promedio de 16, 5 años y no se encontraron diferencias en cuanto a género; 4 casos de los 200 pacientes iniciaron su vida sexual antes de los 10 años, todos fueron de género masculino y posteriormente se identificaron como homosexuales. No se logró establecer una significancia estadística en cuanto a inclinación sexual y la edad de inicio de vida sexual activa.

Denominaremos a las variables carga viral para VIH y conteo de CD4+ como indicadores de la infección por VIH, la variable de conteo de linfocitos CD4+ se la dividió según la clasificación de la CDC (1).

Los sujetos con conteos de CD4+ menores a 200 fueron el 23%, este grupo no presentó mayores frecuencias de herpes tipo 2 ni de úlceras genitales; ambas variables se distribuyeron uniformemente en todas las categorías. En el grupo naive el 26% pertenecieron a la categoría conteo de CD4+ menor a 200 cel/mm³ y en el grupo TARMA fue del 20%. El estado inmunológico de los pacientes VIH positivo con SIDA razonablemente causaría un mayor número de reactivaciones sintomatológicas en aquellos con herpes tipo 2, no se ha logrado la demostración mediante el análisis de estos resultados. Esta información podría hacer

referencia a que al presentar un estado inmunológico deficiente de estos individuos, se ve afectada la inmunidad celular, esta juega un papel importante en el desarrollo de úlceras herpéticas (31). Al presentar una inmunidad celular insuficiente, el organismo no presenta las reacciones inmunes necesarias para la producción de lesiones genitales de este tipo. Tal fenómeno se ha documentado en pacientes que tras recibir TARMA, y recuperar progresivamente su inmunidad celular, manifiestan úlceras genitales con exposición herpética previa.

El análisis de la variable carga viral, en específico, se podía realizar exclusivamente en pacientes naive, los pacientes del grupo que recibe TARMA deberían haber presentado cargas virales indetectables como menores a 20 copias en el plasma. Excepto 4 casos, todos los pacientes que recibían TARMA, presentaron resultados de menos de 20 copias, de los cuales tres con valores menores a 100 y uno de ellos con 295 copias/ml, lo cual hace referencia a un caso probable de blips sin relevancia clínica al presentar menos de 500 copias. Algunos autores han demostrado que si persiste el valor anormal de carga viral tras el inicio de TARMA, con cantidades superiores a 500 copias/ml este puede ser un indicador de un rebote y progresión de enfermedad por VIH (30).

Las variables con referencia al tiempo transcurrido desde el diagnóstico y tiempo que ha recibido terapia, nos permitieron calcular el tiempo hasta el acceso a TARMA. Esta variable representa un periodo en la cual el paciente pudo haber requerido terapia y no la recibió por diferentes causas, como la falta de acceso a sistemas de salud o razones personales para no visitar a un profesional, posterior a un resultado positivo para VIH (2). Afortunadamente se pudo establecer que, dentro del grupo de pacientes que recibe TARMA, el 78% la recibió dentro de los 2 primeros años del diagnóstico y casi el 50% lo recibió dentro de los primeros 10

meses. En promedio los pacientes tuvieron acceso a la terapia a los 2 años y 4% de ellos la recibieron inmediatamente después de que su diagnóstico fue realizado.

En cuanto a la interpretación de la información, el tiempo en el cual se presentó carga viral elevada, y más posibilidades de contagio, se vio reducido gracias a un acceso temprano a TARMA. Conociendo que la depleción inicial de CD4+ es más agresiva en la etapa aguda, el tiempo para intervención terapéutica resulta crucial en la progresión de la enfermedad en el futuro (7).

Limitaciones y fortalezas del estudio

Varios estudios se refieren al VIH como una enfermedad infecciosa que incluye algunos factores y variables que alteran su progresión. Ningún estudio puede incluir de una manera ideal, todos los factores que se requieren para analizar rigurosamente las características y los modificantes de esta enfermedad.

Las principales limitaciones del estudio se dieron a causa de estas múltiples variables que se tuvieron que excluir por falta de personal, tiempo, y tamaño muestral.

Dentro de las limitaciones más importantes que se tuvieron que enfrentar fueron aquellas relacionadas con el rastreo y selección de pacientes que nunca han recibido TARMA.

Las indicaciones de inicio de TARMA han cambiado, anteriormente hacían referencia al conteo de linfocitos CD4+ (9), en el presente se están reconsiderado algunos factores para recomendar un inicio más precoz de TARMA con el riesgo de la toxicidad y resistencia, ya que la depleción inicial de linfocitos en GALT se da en etapas tempranas de fase aguda. El Programa Nacional de VIH/SIDA en Ecuador utiliza como referencia el inicio de TARMA para pacientes que presentan conteos de linfocitos CD4+ menores a 350 cel/mm³, también al

presentar síntomas o antecedentes de SIDA, y con conteos mayores a 500 cel/mm³ en categorías B y C o situaciones que lo requieran como embarazo y en individuos con parejas serodiscordantes, antes de la fecha la cobertura se realizaba con menos de 250 cel/mm³. En pacientes con conteos menores a 500 cel/mm³ se sugiere recomendar el inicio de TARMA (2). Presentándose como parte de las variables en un nivel inferior al conteo de CD4+, la carga viral nos aporta con información sobre el estado de la infección de VIH para la indagación sobre variables o factores que relacionan con la evolución de esta infección.

Otra limitación fue que no se dio una búsqueda y exclusión de datos o factores que puedan haber influido elevando los niveles de carga viral, como por ejemplo el antecedente de vacunación para influenza con menos de un mes de anticipación a la toma de la muestra (26).

La infección por VIH persiste como un estigma en la comunidad ecuatoriana y alrededor del mundo, provocando reacciones negativas por parte de algunos pacientes a formar parte de estudios de investigación; todo esto causa una falta de colaboración y participación de este grupo en particular de pacientes. Preferentemente se realiza un intento de captar toda la información posible en un mismo tiempo; firma del consentimiento, toma de muestras, etc. Algunos pacientes acuden a la consulta médica por controles anualmente o semestralmente lo cual es una limitación muy importante de tiempo por parte del investigador para recolectar la muestra. Finalmente, muchos pacientes al entregar información desconfían de quien la toma ocultando realidades que pueden ser relevantes para los estudios como la presencia de úlceras genitales o síntomas relacionados con herpes tipo 2, llevando al investigador a la necesidad de revisar historias clínicas para una mejor recolección de datos.

Los virus del herpes, infectan frecuentemente a pacientes inmunocomprometidos, y no se puede obtener un resultado claro sobre el efecto de uno solo de ellos sin existir evidencia en

cuanto a que las lesiones sean producto de infección por otro tipo de herpes. Tal es el caso del efecto que ejerce el herpes tipo 1 mimetizando la clínica del herpes genital o tipo 2; la similitud genética provoca alteraciones de las manifestaciones inmunológicas a tal escala que la infección por herpes tipo 1 previa a la infección por el tipo 2 se ha convertido en una nueva clasificación del tipo de infección para esta enfermedad (10).

Otra limitación en el estudio fue la falta de un examen físico para determinar la presencia de úlceras genitales o alguna manifestación por herpes como linfadenopatías inguinales dolorosas. En pacientes con VIH, tenemos el conocimiento de que las presentaciones clínicas de herpes tipo 2 suelen ser atípicas, sin embargo debemos establecer los hallazgos de signos y manifestaciones comunes para relacionarlas con los resultados de laboratorio y futura comparación con otras variables como estado inmunológico. Las úlceras genitales herpéticas se manifiestan como varias vesículas que al romper su superficie dejan expuesto tejido erosionado, esta característica es de gran importancia cuando se investiga la verdadera causa de estas heridas genitales, por la existencia de copias de herpes tipo 2 en la base y líquido de vesículas íntegras. Es necesario recordar que varios de los diagnósticos sobre úlceras y lesiones genitales se realizan clínicamente, no es poco frecuente que en un paciente coexistan infecciones por múltiples patógenos, mayor posibilidad de esto se presenta en pacientes inmunodeprimidos. Por lo expuesto es necesario examinar y tomar muestras que determinarán si la lesión es debida al herpes tipo 2 o no.

Otra variable que se hubiera presentado como de gran utilidad para este estudio era la investigación de vitamina A y de vitamina E; algunos estudios establecen relaciones entre su déficit como factor de progresión de VIH, estas por poseer cualidades antiinflamatorias y antioxidantes importantes que podrían contribuir con el estado inflamatorio crónico causante de varios ciclos y alteraciones inmunológicas observadas en esta infección (27).

Dentro de las fortalezas del estudio, podemos concluir que se obtuvo un tamaño muestral de 100 pacientes naive, esto resulta complicado según se ha manifestado ya, en los estudios más recientes que demuestran que el inicio precoz de TARMA es necesario dependiendo del conteo de CD4+, y otros factores a considerar. El beneficio se encontró en que dentro de los 100 pacientes naive se observaron características que en pacientes que reciben TARMA no se podrían utilizar para comparaciones estadísticas como el nivel de carga viral para VIH. Se cuantificó el tiempo desde el diagnóstico hasta recibir TARMA, y en el caso de los pacientes naive, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de recolección de muestra. Esta variable es de importancia epidemiológica y muy relevante para evaluar el control de contagio por VIH junto con otras variables como carga viral y la presencia de herpes tipo 2. Por razones psicológicas o de falta de acceso al sistema de salud, muchos pacientes no regresan al hospital o centro médico al conocer el estado de seropositividad para VIH, este tiempo puede representar posibilidades de contagio hacia otras personas (2). Con el nuevo conocimiento sobre el impacto que representa un acceso temprano a TARMA el tiempo representa una desventaja para el estudio.

La determinación de herpes tipo 2 es una de las fortalezas más importantes del estudio por las implicaciones epidemiológicas que este representa en cuando a la contribución con la pandemia por VIH.

En este estudio no se lograron demostraron correlaciones entre carga viral o CD4+ con la presencia de herpes tipo 2, a pesar de estos resultados, existe la posibilidad que la progresión de la enfermedad y su influencia por este virus herpético no se encuentre reflejada por estos valores de laboratorio.

Los hábitos sexuales representan un factor de gran importancia en el momento de estudiar epidemiológicamente los casos nuevos de infecciones por ambos tipos de virus, al igual la variable inclinación sexual, las dos ejercen un fuerte impacto en la prevalencia. En esta investigación se obtuvo información sobre la inclinación sexual, esta no tuvo diferencias significativas dentro de cada grupo con respecto a la prevalencia por herpes tipo 2. Resurge la necesidad de investigar la influencia que representan las prácticas sexuales en este contexto, considerando que el uso de métodos anticonceptivos de barrera podría interponerse en el contacto del virus con células diana, además el contacto con mucosa rectal supone un contacto más directo con el tejido linfático asociado a intestino que la mucosa genital.

Relación de los resultados con otros estudios

Otros estudios similares presentan las mismas dificultades para tener éxito en demostrar una correlación positiva entre la infección por herpes tipo 2 y la carga viral o los CD4+. En un estudio de estructura muy similar en Uganda de correlación entre CD4+ y carga viral con herpes tipo 2, no se estableció ninguna conexión o resultado estadísticamente significativo (21, 26). No se encontraron estudios de correlación con significancia estadística de pacientes naive para TARMA sin intervención con terapia antiviral, la mayoría de estudios lo demuestran con el uso de acyclovir en relación con la disminución de la carga viral para VIH-1 (39).

Ha quedado claramente establecido que la principal causa de úlcera genital es el herpes tipo 2. Varios estudios han determinado que ambas variables se relacionan significativamente al igual que en este estudio (13, 23).

No se hallaron estudios sobre el transcurso del tiempo desde el diagnóstico para VIH hasta el inicio de TARMA.

La similitud en cuanto a la prevalencia para herpes tipo 2 en pacientes con VIH se ha observado en algunos países con cantidades que varían dentro de un rango estrecho, en EEUU la prevalencia es del 60% y no hay una estimación a nivel mundial (12, 20). La excepción a estos datos se han observado en países del continente africano donde la prevalencia puede llegar a ocupar un lugar superior al 80% en la población general (12, 32).

Toda la evidencia epidemiológica sugiere que a pesar de las diferencias que pueden existir en cuanto a ubicación geográfica y prevalencia de otras causas para úlceras genitales, la primera causa siempre es el herpes tipo 2. (22, 23) En este estudio se evidenció que la correlación entre herpes tipo 2 y casos de úlceras genitales fue positiva, tan solo 8 pacientes con estas lesiones no presentaron herpes tipo 2.

Consecuencias y Aplicaciones

Los resultados y conclusiones principales de este estudio, no nos llevan a pensar de manera diferente con respecto a los pacientes que presentan coinfección por VIH-1 y herpes tipo 2. A pesar de que la recopilación de información sobre otras investigaciones clínicas ha demostrado una relación muy importante entre ambos virus.

En base a la información en otros estudios recopilada, dentro de las consideraciones y recomendaciones al respecto, los pacientes con parejas serodiscordantes para VIH y aquellos que presenten coinfección por herpes 2, además de recibir tratamiento antiviral o no, deberán

tomar medidas de protección como métodos de barrera de igual manera las personas que presenten herpes tipo 2 con pareja seropositiva para VIH. Se debe comunicar a ambas partes que el uso de antivirales no disminuye la cantidad de replicación viral para herpes tipo 2 en genitales, también que el contagio de herpes tipo 2 supone un riesgo importante para adquirir VIH al igual que un paciente VIH podría contraer fácilmente herpes tipo 2 que en ese caso será de control difícil y podría complicar la evolución de su infección por el virus de inmunodeficiencia.

Otra de las aplicaciones de la información que se ha reunido con el análisis estadístico de esta investigación hace referencia al tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta recibir TARMA, este resulta ser un indicador importante de que los pacientes en la clínica de atención integral de PVV del hospital Enrique Garcés han recibido terapia en menos de 2 años. Objetivamente como un indicador epidemiológico de que un rápido acceso a TARMA condiciona una mejor evolución personal de cada caso y posteriormente mejor control de la pandemia, y epidemia concentrada en Ecuador.

La prevalencia de herpes tipo 2 en pacientes con VIH en Ecuador no se había investigado, esta difiere de la población en general por las razones expuestas anteriormente y es un determinante futuro de conductas gubernamentales para la población general y los grupos con VIH. Concluimos que algunos grupos han aumentado su prevalencia de VIH como las mujeres y hombres que se identifican como homosexuales, estos deberían convertirse en poblaciones meta de intervenciones, tanto para la detección de casos nuevos como para la entrega de información correcta sobre el VIH.

La información obtenida, indica que muchos pacientes que viven con VIH, presentan escasos recursos familiares de apoyo emocional, la mayoría de ellos son solteros y muchos viven en

unión libre con inestabilidad y aproximadamente el 10% no tienen un empleo. Afortunadamente disponemos de centros, como la clínica de atención integral para PVV en el hospital Enrique Garcés, donde se tiene en el equipo multidisciplinario de atención integral a estos pacientes.

Conclusiones

En el caso del primer estudio podemos concluir que la relación mantenida en otras investigaciones en cuanto a CD4+ y carga viral no siempre se correlaciona con la presencia de herpes tipo 2. Si bien la mayoría de estudios han demostrado, in vivo y en cultivos, la relación y sinergismo molecular que presentan el VIH con el herpes tipo 2, el reflejo de estos resultados no ha logrado demostrarse activamente en todos los casos. Algunos autores han establecido que en las intervenciones realizadas en estos grupos de pacientes con fármacos análogos de guanósina como el acyclovir, las respuestas en cuanto a disminución de copias virales del VIH no están del todo comprendidas y se podría malinterpretar la información. Se ha demostrado la acción directa que presentan estos fármacos sobre la replicación viral del VIH en células sin herpes tipo 2. Sin embargo, el que no se logre establecer una relación entre las dos variables en pacientes con y sin herpes tipo 2, no quiere decir que se descarta un sinergismo viral. Probablemente el estímulo mutuo entre estos virus no se presente directamente en valores plasmáticos para indicadores de progresión de enfermedad que conocemos. Muchas otras variables pueden influir en el desarrollo de ambas infecciones, a pesar de que ningún estudio puede incluir a todas, se podrían repetir estudios utilizando como base a las conclusiones de los anteriores.

En la segunda parte de la investigación, se intentó determinar la existencia de una diferencia en el tiempo transcurrido con VIH sin haber recibido TARMA en los dos grupos de pacientes, tomando en consideración la presencia o no de herpes tipo 2. Algunos factores externos, ajenos al estado infeccioso por herpes tipo 2, ejercieron una influencia sobre esta variable, causando una menor ventana de tiempo en pacientes naive y mayor en pacientes TARMA. Como se explicó anteriormente el inicio a TARMA por parte estos pacientes tenía otras indicaciones en el pasado, y además los pacientes naive, fueron en su mayoría casos nuevos.

El tiempo presentó diferencias en ambos grupos al realizar la prueba de hipótesis, y posteriormente al crear grupos para pacientes según la presencia de infección por herpes tipo 2 los resultados fueron estadísticamente no significativos. Lo cual nos indica que al eliminar la variable herpes tipo 2, el tiempo no exhibió las diferencias previamente observadas en el primer análisis de esta hipótesis. En el análisis pareciera que el herpes tipo 2 es la variable responsable de las diferencias observadas en el tiempo transcurrido con VIH sin haber recibido TARMA entre los dos grupos. No se puede concluir esto, porque si el herpes fuera el causante de este resultado, se esperaría encontrar una mayor prevalencia para este virus entre los pacientes que presentaron menor tiempo con VIH sin haber recibido TARMA, en este caso los pacientes del grupo naive.

En el momento del planteamiento de las hipótesis no se tomó en consideración que muchos de los casos de pacientes naive en la clínica de atención integral de PVV fueron diagnósticos recientes, al tener acceso a TARMA a todos los individuos que lo necesiten, tenían muy poco tiempo de evolución con la infección por VIH.

La relación positiva entre úlceras genitales y la frecuencia de herpes tipo 2 es un resultado muy frecuente en este tipo de estudios, la información sobre las causas de úlceras genitales son referencia de fuentes de investigación en otros países. En esta investigación el 86% de los individuos con úlcera genital tuvieron herpes tipo 2, a pesar de que no se investigaron otras causas para estas lesiones y pudieron haber sido causadas por múltiples agentes patógenos simultáneamente, el valor es alto. Las infecciones de transmisión sexual que causan úlceras no herpéticas, de igual manera provocan respuesta inmune, aumentando el riesgo de contraer y contagiar VIH.

Otra implicación en cuanto a la revisión teórica en este tema, hace referencia al diagnóstico diferencial con características clínicas atípicas del herpes tipo 2 en pacientes inmunocomprometidos. Es necesario investigar a mayor profundidad los casos de individuos con VIH que presentan lesiones aparentemente malignas, tales como masas hipertróficas y pseudotumores, ya que esta sintomatología puede relacionarse con la presencia de herpes tipo 2. En pacientes inmunodeprimidos las manifestaciones clínicas de la infección por herpes tipo 2 son muy parecidas a neoplasias en la región genital, en especial cuando los pacientes presentan conteos de CD4+ menores a 50 cel/mm³.

Finalmente concluimos en decir que mientras más se investiga el tema de la infección por un virus tan complejo e interesante como el VIH, más dudas surgen. Existe un sistema tan complicado de respuestas inmunológicas que intervienen en el desarrollo de la enfermedad que podríamos decir que la progresión se convierte en algo multifactorial. En este caso es clave el control de cada uno de esos factores, aunque está por determinarse si verdaderamente el herpes tipo 2 ejerce influencia sobre la expectativa de vida en pacientes con VIH y qué tan fuerte puede ser el estímulo para aumentar la replicación viral. Tenemos evidencia de que el herpes tipo 2 es un factor importante para el crecimiento de la pandemia. Las investigaciones sobre la prevalencia de este virus en la población general ecuatoriana es importante para lograr establecer las medidas de control como soporte para controlar los contagios por VIH.

Recomendaciones

En el caso de este estudio en particular, un nuevo estudio podría incluir controles repetidos de carga viral y conteo de CD4+ para relacionarlos con los episodios de reactivación por herpes tipo 2. Esta información sería mas confiable para correlacionar las variables, y probablemente sea significativa.

Sería conveniente, realizar el mismo análisis, comparando dos muestras de pacientes que tienen acceso a TARMA y quienes no la tienen para establecer una comparación entre otras características de los grupos con y sin coinfección por herpes tipo 2. Además la constante del tiempo en pacientes naive nos proporcionará mejor información sobre el comportamiento de las variables CD4+ y carga viral y las diferencias que se presentan en pacientes que también presentan infección por herpes tipo 2

Una de las recomendaciones más interesantes consiste en la propuesta de realizar un estudio incluyendo exámenes para todos los virus de la familia herpesviridae que se han relacionado con un sinergismo positivo dirigido al VIH. Entre ellos se encuentran el CMV que se ha relacionado con un vínculo fuerte a inmunosupresión por VIH cuando los individuos se encuentran en la categoría C o con conteos de CD4+ debajo de 50 cel/mm³. Otros con importancia son el *Epstein Barr*, y *Varicela Zóster*. La comparación de estos con marcadores como la carga viral para VIH, podría proporcionar mejor información sobre el verdadero efecto del sinergismo.

Debemos mencionar que hacen falta estudios nacionales sobre las verdaderas causas de úlceras genitales para establecer conocimientos sobre la epidemiología ecuatoriana en este tema. Es necesario realizar exámenes clínicos así como pruebas de laboratorio para poder

establecer un diagnóstico diferencial para este tipo de lesiones. Esto permitiría una mejor orientación para realizar un algoritmo diagnóstico en pacientes con úlceras genitales en pacientes seropositivos y en la población general.

ANEXOS

Anexo1.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

- Le estamos pidiendo que participe en un estudio.
- Usted no tiene que participar en el estudio.
- Si dice que sí, puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento.

¿Para qué se firma este documento?

Lo firma para manifestar su aceptación de participar en el estudio.

¿Por qué se está haciendo este estudio de investigación?

Queremos saber más sobre cómo ayudar a las personas que tienen VIH/SIDA. Este estudio nos ayudará a aprender más sobre cómo afecta el virus del herpes simple tipo 2 en la evolución del VIH.

¿Qué pasa si digo “sí, quiero participar en el estudio”?

Si dice que sí:

- Le tomaremos una muestra de sangre para determinar si tiene o ha tenido Herpes tipo 2, y actualizaremos los valores para carga viral y conteo de CD4+
- Se consultará su historia clínica.

¿Cuánto tiempo tomará el estudio?

El estudio tomará alrededor de 2 meses, su participación durará unos minutos.

¿Qué pasa si digo “no quiero participar en el estudio”?

Nadie le tratará en manera diferente. A usted no se le penalizará. Aunque no gozará del beneficio de conocer si tiene o no herpes tipo 2 y su posible tratamiento en el futuro. La atención que recibe de su médico no cambiará.

¿Qué pasa si digo que sí, pero cambio de opinión más tarde?

Usted puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento. A usted no se le penalizará. La atención que recibe de su médico no cambiará.

¿Quién verá mis respuestas?

Las únicas personas autorizadas para ver sus respuestas son las que trabajan en el estudio y las que se aseguran de que éste se realice de manera correcta.

Su información médica, y una copia firmada de este documento se mantendrán bajo llave en nuestros archivos.

Cuando compartamos los resultados del estudio, no incluiremos su nombre. Nadie fuera del estudio sabrá que usted participó en él.

¿Me costará algo participar en el estudio?

No.

Participar en el estudio, ¿me ayudará de alguna manera?

Participar en este estudio le ayudará potencialmente, para determinar si existe relación entre el virus de la inmunodeficiencia humana y el herpes tipo 2, y determinar si en el futuro usted se beneficiaría al recibir tratamiento para herpes tipo 2.

Participar en este estudio, ¿podría ser malo para mí, de alguna manera?

A usted no se le administrará ningún medicamento, ni sustancia experimental, solamente se le tomará una muestra de sangre al inicio del estudio, en caso de entrar a participar al grupo de estudio. Este procedimiento conlleva el mismo riesgo que cualquier otra obtención de sangre para un examen.

¿Qué debo hacer si quiero participar en el estudio?

Tiene que firmar este documento.

Al firmar este documento está diciendo que:

- Está de acuerdo con participar en el estudio.
- Le hemos explicado la información que contiene este documento y hemos contestado todas sus preguntas.

Usted sabe que:

- No tiene que contestar preguntas que no quiera contestar.
- En cualquier momento, puede dejar de contestar nuestras preguntas y no le pasará nada a usted.

Su nombre (en letra de imprenta)

Su firma

Fecha

Firma del investigador

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. The global HIV/AIDS pandemic. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2006; 55(31): 841-844.
2. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Informe nacional sobre los progresos realizados en la aplicación del UNGASS. 2010, accesible en: <http://www.unfpa.org.ec>. consultada el 20 de marzo del 2013.
3. Plantier JC, Leon M, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas, *Nature Medicine*. 2009; 15(8): 871-872
4. Gao F, Bailes E, et al. Origin of HIV in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*. 1999; 397(6718): 436-441
5. Archer J, Robertson DL, Understanding the diversification of HIV-1 groups M and O. *AIDS*. 2007;21(13):1693-1700
6. Mireille Cenlivre, Sala Monica, In HIV-1 pathogenesis the die is cast during primary infection. *AIDS*. 2007;21(1):1-11
7. Larcker AA, Michael M, et al, HIV pathogenesis: the host, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013;3(4):1-24.
8. Giorgi JV, Lyles RH, Predictive value of immunologic and virologic markers after a long or short duration of HIV-1 infection, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2002; 29(4):346-355.
9. Mireille Cenlivre, Sala Monica, HIV-1 pathogenesis, the die is cast during primary infection, *AIDS* 2007;21(1):1
10. Roberts CM, Pfister J.R. et al. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sexually Transmitted Diseases*. 2003;30(10):797-800.
11. Schillinger JA, McKinney CM, et al. Seroprevalence of HSV type 2 and characteristics associated with undiagnosed infection. *Sexually Transmitted Diseases*. 2008;35(6)599 -606
12. Centers for Disease Control and Prevention, Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010;59(12):1-110
13. Corey L., Adams M, et al. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestation, course and complications. *Annals of Internal Medicine*. 1983;98(6)958-972.
14. Abu-Raddad LJ, Margaret AS, et al. Genital herpes has played a more important role than any other sexually transmitted infection in driving HIV prevalence in Africa. *Plos One*, 2008;3(5):31-45.
15. Wald A, Link K, Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2 seropositive persons, a meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(1)45-52.

16. Freeman Esther, Weiss Helen, et al, Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*. 2006;20(1):73-83
17. Reynolds S.J., Risbud A.R. , et al. Recent herpes simplex type 2 infection and the risk of human immunodeficiency virus type 1 acquisition in India. *Journal of Infectious Diseases*, 2003;187(10);1515-1521
18. Albrecht M.A., DeLuca N.A., et al. The herpes simplex virus immediate-early protein, ICP4, is required to potentiate replication of human immunodeficiency virus in CD4+ lymphocytes. *Journal of Virology*.1989;63(5):1861-1868.
19. Lawrence Corey, Wald Anna, et al. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a Review of two overlapping epidemics, *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2004;35(5):435-445.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the national institutes of Health, and the HIV medicine association of infectious diseases society of America. 2009;58(4):1-216.
21. Wright P., Hoesley C., et al, A prospective study of genital Herpes Simplex virus type-2 in human immunodeficiency Virus type 1 (HIV) – seropositive women: Correlations with CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA level. *HIV/AIDS*. 2003;36(2):207-211.
22. Bagdades E.K., Pillay D., et.al. Relationship between herpes simplex virus ulceration and CD4+ cell counts in patients with HIV infection. *AIDS*. 1992;6(11):1317-1320.
23. Graham S.M, Masese L, et al. Increased risk of genital ulcer disease in women during the first month after initiating antiviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2009;52(5):600-603.
24. Nagot Nicolas, Ouédraogo Abdoulaye, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with Therapy to Suppress herpes simplex virus. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356(8):790-799.
25. Lingappa Jairam, Baeten Jared, Wald Anna, et al. Daily Aciclovir for HIV-1 disease progression in people dually infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomized placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;375(9717):824-833.
26. Mellors JW, Rinaldo CR, et al. Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*. 1996;272(5265):1167-1170.
27. Mbopi-kéou Xavier, Grésenguet Gérard, el al. Interactions between Herpes simplex virus Type 2 and Human Immunodeficiency virus Type 1 infection in African women: Opportunities for intervention. *The Journal of Infectious Disease*, 2000;182(4):1090-1096.
28. Reyes M, Shaik N., et al. Acyclovir resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(1):76-80.

29. Baeten J.M, Lingappa J., et al. Herpes simplex virus type 2 suppressive therapy with acyclovir or valacyclovir does not select for specific HIV-1 resistance in HIV-1/HSV-2 dually infected persons. *Journal of Infectious Disease*. 2011;203(1):117-121.
30. Grenan J.T., Loutfi M.R., et al. Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk of virologic rebound in HIV-1 infected individuals: a recurrent event analysis. *Journal of Infectious Disease*. 2012;15;205(8):1230-1238.
31. Jhonston Christine, Wald Anna, et al., Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of genital herpes simplex virus in HIV-infected patients. UpToDate, editorial Waltham, MA, 2013.
32. Lawrence Corey. Herpes simplex virus type 2 and HIV-1: The dialogue between the 2 organisms continues. *The journal of infectious Disease*, 2007;195(9):1242-1244.
33. Davinoff, F. Standing statistics right side up, *Annals of Internal Medicine*. 1999;130(12):1019-1021.
34. Barón F, Ruis F, et al. Bioestadística: Métodos y Aplicaciones, Universitas malacitana, versión electrónica del manual de bioestadística. Accesible en: www.bioestadística.uma.es/libro/. Consultada el 10 de Febrero de 2013
35. Sanchez J, Lama J, et al. Incidence Estimates Among Men Who Have sex with men in Peru: Awaiting for an effective preventive intervention. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2009;51(1):47-51.
36. Rind David M, proof, p-values and hypothesis testing. UpToDate, editorial Waltham, MA, 2013.
37. Goodman SN, Toward evidence-based medical statistics. 1: the value P fallacy. *Annals of Internal Medicine*. 1999;130(12):995-1004.
38. Gottlieb G.S., Sow P.S., et al. Equal plasma viral loads predict a similar ratio of CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type -1 and HIV-2 infected individuals from Senegal, West Africa. *Journal of Infectious Disease*. 2002;185(7):905-914.
39. Wayne Daniel, Bioestadística: base para el análisis de las ciencias de la salud, 4ta edición, editorial Limusa Wiley, México, 2005.