



Universidad Abierta Interamericana

Sede Regional Rosario

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

*Impacto de la vacunación antivariólica en los pacientes con
infección por VIH*

Alumno: Matías Nonino

Tutor: Dr. Sergio Lupo.

Fecha de presentación: Agosto del 2011

ÍNDICE

Resumen	2
Introducción	4
Objetivos	7
Materiales y método	8
Análisis estadístico	12
Resultados	13
Discusión	23
Conclusiones	28
Bibliografía	29
Anexo 1	32
Anexo 2	35

RESUMEN

Introducción y objetivos: En un estudio realizados *in vitro*, los sujetos inmunizados con la vacuna antivariólica experimentan una reducción de hasta 5 veces el tropismo por el correceptor R5, con la consecuente disminución en las tasas de replicación del VIH en estos pacientes. Pensando en la probable correlación clínica de este estudio, se planteo como objetivo primario determinar la existencia de diferencias en la progresión de la infección por el VIH entre los que recibieron vacunación antivariólica y los que no la recibieron.

Material y métodos: Es un estudio observacional, descriptivo y analítico, retrospectivo, de corte transversal. La muestra incluyo a 80 pacientes (40 de ellos vacunados contra la viruela y 40 no vacunados). La descripción de los datos se presento utilizando técnicas estadísticas inferenciales como la prueba de Fisher o prueba Chi-cuadrado, según correspondió. En la comparación de datos cuantitativos se plantearon modelos de regresión logística múltiple, se utilizó el cálculo de razones de Odds y los correspondientes test de hipótesis para probar independencia. Se considero significativas aquellas pruebas de hipótesis en las que el valor p sea inferior a 0,10.

Resultados: Se encontraron diferencias favorables para el grupo de pacientes que habían recibido la vacunación antivariólica. La chance de presentar una complicación Tipo C es 3.5 veces mayor en aquellos pacientes que no están vacunados, teniendo una determinada cantidad de años de infección por VIH (**RO No vacunado vs Vacunado = 3.5**).

Conclusión: Nuestro trabajo evidenció beneficios en aquellos pacientes que recibieron vacunación antivariólica. Los pacientes vacunados presentaron menor progresión por el VIH que los no vacunados.

Palabras clave: Infección por VIH. Vacuna antivariólica. Tratamiento antirretroviral. Complicaciones definidoras de SIDA.

INTRODUCCIÓN

Estudios de laboratorio sugieren que dos de las más importantes enfermedades infecciosas de la humanidad pudieron relacionarse. La Viruela, antigua infección viral erradicada en mayo de 1980¹ y la infección por el VIH, enfermedad emergente que ha infectado a más de 60 millones de personas de las cuales la mitad murieron². En Argentina se calcula que entre 120.000 y 140.000 personas se encuentran infectadas y la mitad de ellas desconocen su condición.³

Tras el descubrimiento del VIH, numerosas teorías se han formulado tratando de explicar su origen. Desde causas naturales, por mutaciones de virus preexistentes de simios de África occidental y central⁴⁻⁵, hasta teorías poco fundamentadas como la diseminación voluntaria por organizaciones conspirativas o a partir de trabajos realizados con la vacuna contra la poliomielitis en África⁴⁻⁵. Ninguna de ellas comprobadas.

Una nueva hipótesis propone a la viruela como un posible factor interviniente en la aparición y rápida propagación del VIH en los años 80⁶. Datos históricos refieren que la inmunización contra la viruela fue descendiendo poco a poco desde la década del 50 hasta fines de la década del 70 debido a su erradicación en diferentes países, coincidiendo con el momento histórico del crecimiento exponencial del VIH⁷.

La posible protección al VIH generada por otros virus coinfectantes es un hecho estudiado. Durante la fase aguda del sarampión los niños infectados con VIH-1 tienen una marcada disminución en plasma de los niveles de ARN viral⁸, al igual que la marcada supresión de la replicación del VIH-1 durante la fiebre del dengue agudo⁹. Lo mismo

ocurre con algunos otros virus, coincidiendo todos ellos en un efecto protector beneficioso pero solamente transitorio⁸⁻⁹⁻¹⁰.

El VIH es un virus ARN monocatenarios de polaridad positiva que presenta una cápside de simetría icosaédrica recubierta por una envoltura lipídica derivada de la célula huésped. En esta se hallan presentes las glucoproteínas de codificación vírica (gp120 y gp41) que interaccionan con los receptores de la célula diana y antígenos de histocompatibilidad clase I y II procedentes de la célula infectada. El tropismo del VIH se basa fundamentalmente en la interacción de la gp120 de la envoltura con la molécula CD4 y un correceptor (R5 o R4) presentes en la superficie linfocitaria¹¹.

En una fase temprana de la infección, el VIH utilizan predominantemente como correceptor al R5. Cuando la infección por VIH avanza, el tropismo normalmente cambia incluyendo al corrector R4 para propagarse¹².

La evidencia sugiere que tanto la vacuna antivariólica como la viruela inducen los mismos niveles y la misma duración de la inmunidad¹³, requiriendo también la presencia del receptor R5 como factor permisivo para generar una infección exitosa preferentemente al infectar las células T R5-positivo. Según se ha documentado en los últimos estudios realizados *in vitro*, los sujetos inmunizados con dicha vacuna experimentan una reducción de hasta 5 veces en el tropismo R5 en la replicación del VIH-1, logrando este efecto de una forma más prolongada. Significativa diferencia con las coinfecciones virales anteriormente citadas, pero sin modificar la función del receptor R4⁶.

Como se expuso anteriormente los receptores de citoquinas R5 y R4 son dos correceptores fundamentales para la entrada del VIH a la célula. La conocida mutación del R5 causa un impacto favorable generando protección contra la infección por el VIH en los individuos homocigotos para R5delta32 y menores cargas virales y retraso de la progresión de la enfermedad en los individuos heterocigotos¹⁵.

Numerosos esfuerzos se han hecho para desarrollar una nueva clase de agentes anti-VIH que se dirigen a estos correceptores siendo el maraviroc el primer fármaco inhibidor de R5 que ha sido aprobado por la FDA de EE.UU¹⁶ y por la ANMAT en argentina¹⁷.

Conociendo el importante rol que cumple este correceptor sería posible sugerir que la disminución del tropismo, experimentada de manera in vitro del VIH por el CCR5 en aquellos pacientes que recibieron vacunación antivariólica podría tener una correlación clínica proporcionando algún grado de protección a la siguiente infección por VIH y / o a su evolución en este grupo de pacientes⁶⁻¹³.

La importancia de realizar este trabajo radica en la posibilidad de estudiar en nuestro medio la evolución de los pacientes VIH positivos vacunados contra la viruela buscando la evidencia del posible efecto beneficioso de la vacunación.

OBJETIVOS.

Objetivo Primario:

- Investigar la existencia de diferencias en la progresión de la infección por el VIH entre los pacientes que los recibieron vacunación antivariólica y los que no la recibieron.

Objetivos Secundarios:

- Conocer datos epidemiológicos del grupo total estudiado, teniendo en cuenta la edad, el sexo, la vía de adquisición y coinfecciones.
- Comparar el tratamiento antirretroviral utilizado en los diferentes grupos.
- Establecer diferencias en la presencia de complicaciones infecciosas o neoplásicas definidoras de SIDA (categoría C) y no definidoras de SIDA (categoría B) entre los pacientes vacunados y no vacunados.
- Comparar el deterioro inmunológico máximo (CD4 nadir) entre los pacientes vacunados y los no vacunados.
- Comparar la carga viral actual entre ambos grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del trabajo fue de tipo observacional, descriptivo y analítico, retrospectivo, de corte transversal.

La muestra incluyó a 80 pacientes que concurrieron al Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integrado (Instituto CAICI) y al centro de Atención de Pacientes con VIH del Hospital Provincial del Centenario, ambos de la ciudad de Rosario en las fechas comprendidas entre el 16/02 y el 16/05 del año 2011.

Se conformaron dos grupos de 40 pacientes divididos según la presencia o ausencia de vacunación antivariólica.

El instrumento de recolección de datos fue a través de una entrevista personal, en la cual se le explicó sobre el proyecto, se indagó sobre datos de carácter epidemiológico y se constató la presencia o ausencia de vacunación antivariólica. También se utilizaron las historias clínicas correspondientes a cada paciente, previa autorización firmada por cada uno de ellos. *véase anexo 2.*

La duración aproximada de la investigación fue de 10 meses.

Se consideraron las siguientes variables:

- Edad del paciente.
- Sexo del paciente.
- Fecha de diagnóstico.
- Tiempo transcurrido con infección por VIH.
- Vía de adquisición.
- Coinfección por hepatitis B/C.

- Tratamiento antirretroviral.
- Presencia de complicaciones infecciosas o neoplásicas definidoras de SIDA (categoría C) durante la evolución de la enfermedad.
- Presencia de complicaciones infecciosas o neoplásicas no definidoras de SIDA (categoría B) durante la evolución de la enfermedad.
- Carga viral actual.
- CD4 nadir.

Definición operacional de las variables

- La fecha diagnóstica de infección fue deducida a través de los antecedentes epidemiológicos de los pacientes o a través de la seroconversión dependiendo de cada caso.
- El tiempo transcurrido con infección por VIH se calculó a partir de la fecha de diagnóstico hasta el momento en el cual se desarrolla la investigación, expresada en años o meses según corresponda.
- Se consideraron las siguientes vías de adquisición: sexual; uso de droga intravenosa; hemoderivados; medio laboral; materno fetal; lactancia materna e indeterminada. Esta última se utilizó en aquellos pacientes que no sabían precisar la vía por la cual habían adquirido la infección.
- Se entendió como coinfección de Hepatitis B/C a aquellos pacientes VIH positivos que presentaron además serología diagnóstica para estos dos tipos de Hepatitis.
- Los pacientes se agruparon según si recibían o no tratamiento antirretroviral en el momento que se realizó la investigación. Aquellos que estaban bajo tratamiento se especificó según el tipo de fármaco que estaban recibiendo en: Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI); Inhibidores nucleosídicos de la

transcriptasa inversa (INTI); Inhibidores de proteasa (IP) e Inhibidores de la integrasa (II) y sus posibles combinaciones.

- Se consideró la presencia de complicaciones infecciosas o neoplásicas (categoría C) a todas aquellas categorías clínicas definidas como casos de vigilancia de SIDA ampliada en el año 1993. *véase anexo 1*
- Se consideró la presencia de complicaciones categoría B a la aparición en un adolescente o adulto con infección por el VIH de cuadros sintomáticos que no están incluidos en los en la categoría C, atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular y cuya evolución clínica o sus necesidades terapéuticas estén complicadas por el VIH. *véase anexo 1*
- La carga viral actual corresponde a la última determinación de la cantidad de virus replicativo o latente que estaba presente en el paciente determinado por Amplicor[®]. Expresada en número de copias por ml³. Se establecieron dos categorías: detectable (>50 copias por ml³) e Indetectable (<50 copias por ml³)
- Se entiende como CD4 Nadir aquel valor de CD4 más bajo alcanzado en toda la evolución de la infección por VIH en cada paciente, expresado en números de células por ml³. Se establecieron tres categorías: >500 células por ml³, entre 200 y 499 células por ml³ y < 200 células por ml³.

Criterios de selección:

1. Inclusión:

- ✓ Grupo vacunado: todos aquellos pacientes que presentaron a la inspección cicatriz de inoculación antivariólica.
- ✓ Grupo no vacunado: todos aquellos pacientes que no presentaron cicatriz por inoculación antivariólica y que nacieron después del año 1979.

2. Exclusión:

- ✓ Pacientes que no aceptaron participar de la investigación
- ✓ Pacientes en que la inspección de la cicatriz de inmunización antivariólica fue dificultosa. Como por ejemplo tatuajes, cicatrices de quemaduras, forunculosis previa, etc.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El material obtenido fue volcado en tablas y gráficos con el fin de realizar un análisis estadístico. La descripción de los datos se presentó utilizando medidas resumen de tendencia central (media aritmética, mediana, modo). También se utilizaron técnicas estadísticas inferenciales tales como la prueba de la probabilidad exacta de Fisher o prueba Chi-cuadrado, según correspondió. En la comparación de datos cuantitativos entre dos grupos se plantearon modelos de regresión logística múltiple, se utilizaron el cálculo de razones de Odds y los correspondientes test de hipótesis para probar independencia. Se considero significativas aquellas pruebas en las que el valor p sea inferior a 0,10. Los datos se analizaron utilizando los programas Excel® y SPSS®.

RESULTADOS

Características epidemiológicas de la población estudiada

- EDAD

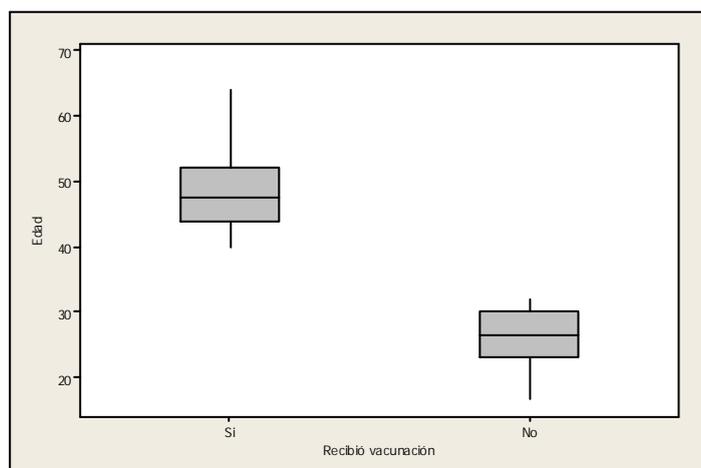
En el estudio, se cuenta con un grupo de 80 pacientes. La edad mínima de los mismos es de 17 años, mientras que la máxima llega a los 64 años. La media aritmética es de 37,57 años, la mediana de 31,5 años y el modo es igual a 30 años.

Se consideran dos grupos, según el paciente haya recibido vacunación o no. Se cuenta con 40 pacientes en cada grupo. La media aritmética para los pacientes vacunados es de 48,7 años, mientras que para los no vacunados es de 26,4 años.

- TIEMPO TRASCURRIDO CON INFECCIÓN POR VIH

El grupo de los vacunados presento una media de 11,15 años, mientras que el grupo no vacunado la media en años fue de 5,25.

Gráfico 1: Boxplot para edad de los pacientes de acuerdo al estado de vacunación



- SEXO

Gráfico 2: Distribución de las frecuencias relativas del sexo para la población en estudio

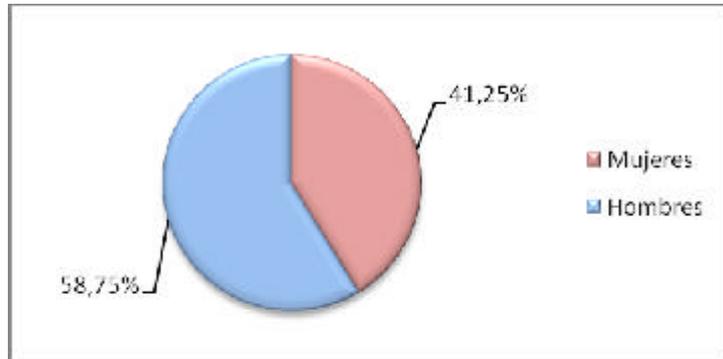
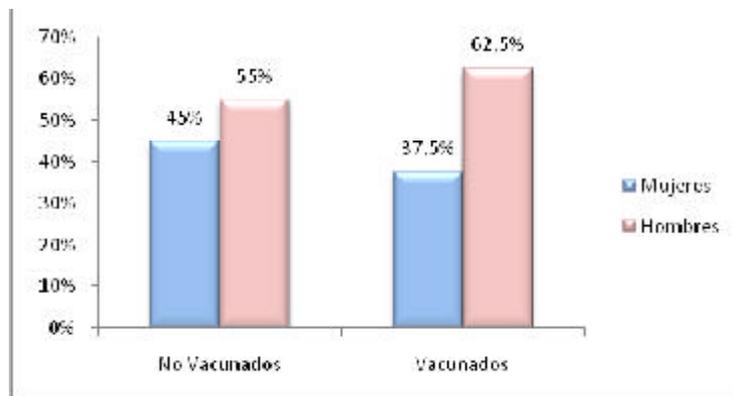


Gráfico 3: Distribución de las frecuencias relativas del sexo de cada grupo según estado de vacunación.



Se observa que se cuenta con mayor porcentaje de hombres tanto en el grupo de los pacientes vacunados como en el grupo de los no vacunados.

- VIA DE CONTAGIO

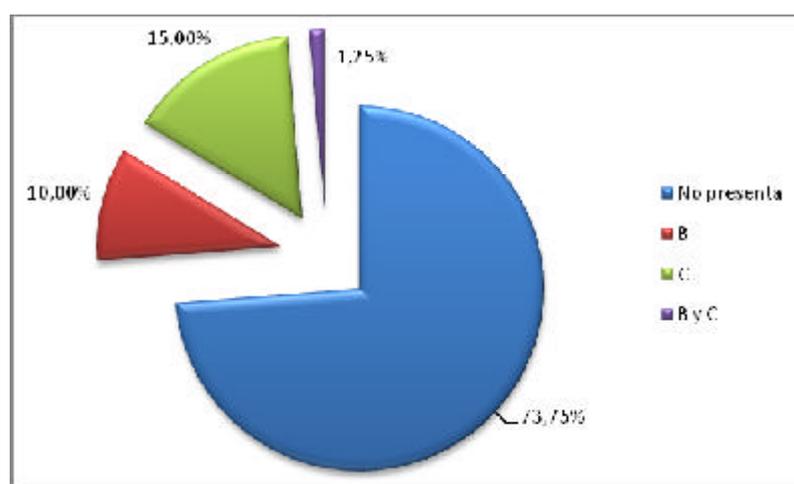
Tabla 1: Frecuencias absolutas y relativas de las vías de contagio de VIH de la población en estudio.

Vía de contagio	f	%
<i>Accidente laboral</i>	1	1,25%
<i>Indeterminada</i>	4	5,00%
<i>Uso de drogas IV</i>	4	5,00%
<i>Sexual</i>	69	86,25%
<i>Hemoderivados</i>	1	1,25%
<i>Materno fetal</i>	1	1,25%
Total	80	100,00%

Se puede observar que la mayoría de los pacientes contrajeron la enfermedad por medio de transmisión sexual, representando un 86,25% de la población total en estudio.

- COINFECCIÓN POR HEPATITIS B/C

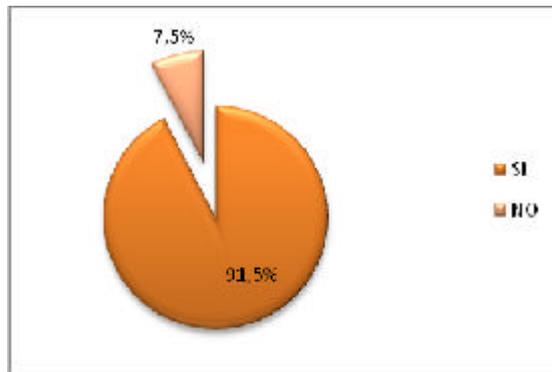
Gráfico 4: Distribución de las frecuencias relativas de presencia de Coinfección por Hepatitis B/C de la población estudiada.



Del total de los pacientes investigados 8 presentaron coinfección por hepatitis B, 12 coinfección con hepatitis C y 1 coinfección por hepatitis B y C.

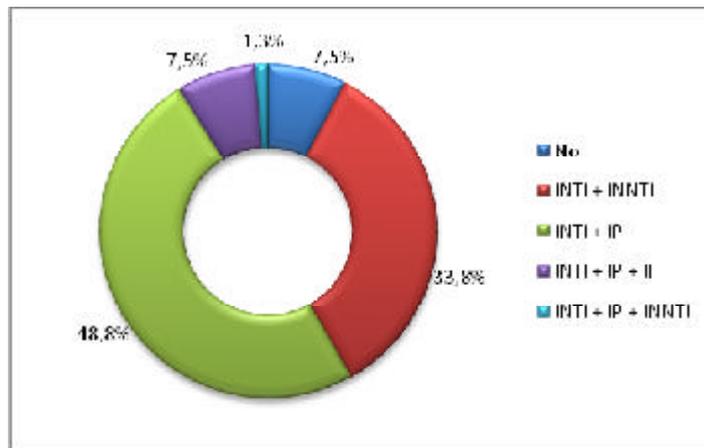
- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Gráfico 5: Distribución de las frecuencias relativas de acuerdo a si el paciente recibe o no tratamiento



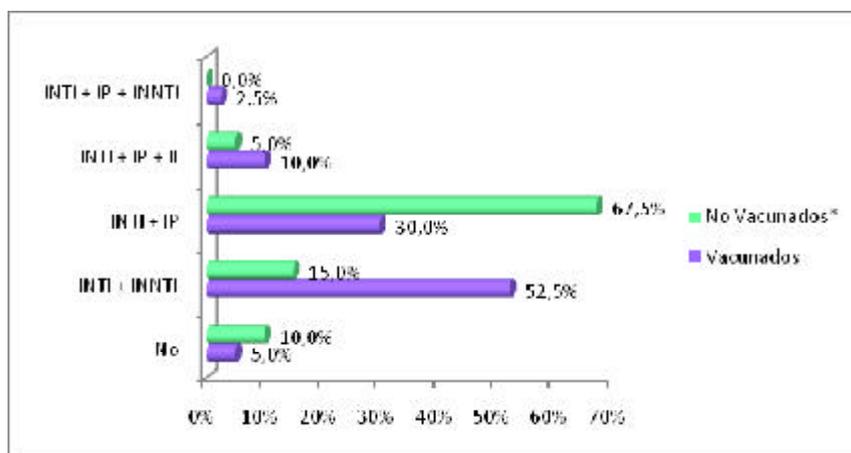
Durante el desarrollo de este trabajo la mayor parte de los pacientes incluidos en esta investigación se encontraban bajo tratamiento antirretroviral.

Gráfico 6: Distribución de las frecuencias relativas de acuerdo al tipo de tratamiento que el paciente recibe.



Se puede observar que los tratamientos más utilizados por los pacientes que participan de este estudio son INTI + IP (48,8%) e INTI + INNTI (33,8%).

Gráfico 7: Distribución de las frecuencias relativas para el tratamiento que reciben los pacientes en relación al estado de vacunación



El grupo de pacientes que no recibió vacunación es tratado en su mayoría con INTI + IP (67,5%). En cambio, en el grupo de pacientes que recibió vacunación, el tratamiento más utilizado es el INTI + INNTI (52,5%).

Análisis de las complicaciones de categoría B y C

Gráfico 8: Distribución de las frecuencias relativas de la presencia de complicaciones consideradas según categorías para la población en estudio

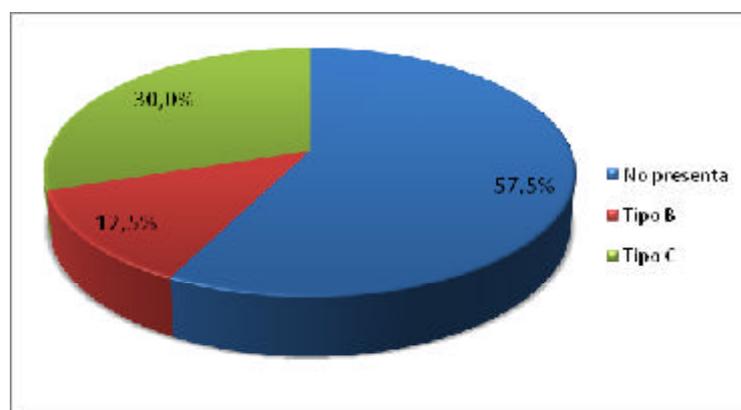
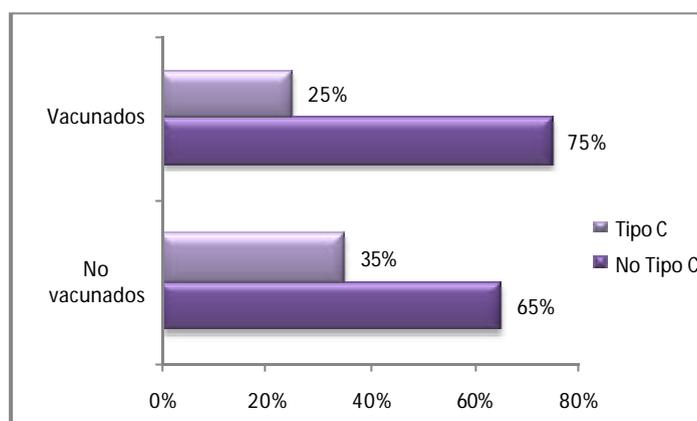


Gráfico 9: Distribución de las frecuencias relativas de la presencia de complicaciones tipo C consideradas según estado de vacunación.



Debido a la mayor importancia clínica de las complicaciones de categoría C y a la diferencia del tiempo transcurrido después del diagnóstico de infección por el VIH entre los pacientes vacunados y aquellos no vacunados, se definió una variable dicotómica donde se considera si el paciente presenta una complicación Tipo C o no. Cabe aclarar que dentro de los pacientes con categoría "no" en la variable antes definida, se incluyen aquellos pacientes que anteriormente habían sido clasificados con presencia de complicación Tipo B.

Tomando esta variable como respuesta, se ajusta un modelo de regresión logística múltiple donde se incluyen las siguientes variables explicativas: "Estado de Vacunación" (Si el paciente se encuentra o no vacunado) y "Tiempo transcurrido con infección por el VIH" (considerando los años transcurridos desde que fue diagnosticado hasta la actualidad).

El test de Razón de Verosimilitud resulta significativo ($p=0.08$) por lo que se concluye que el modelo ajusta adecuadamente los datos. A su vez, tanto el estado de

vacunación ($p=0.052$) como los años de enfermedad ($p=0.086$) resultan significativos, luego de observar los resultados del Test de Wald.

Las interpretaciones de los resultados se pueden apreciar en las siguientes razones de odds:

- $RO_{\text{No vacunado vs Vacunado}} = 3.5$

La chance de presentar una complicación Tipo C es 3.5 veces mayor para aquellos pacientes que no están vacunados, teniendo una determinada cantidad de años de enfermedad.

- $RO_{\text{Años de enfermedad=5}} = 1.5$

La chance de presentar una coinfección Tipo C aumenta 1.5 veces por cada 5 años, teniendo en cuenta un determinado estado de vacunación.

- PATOLOGÍAS CONSIDERADAS EN LAS COMPLICACIONES DE CATEGORIA C Y B

Tabla 2: Frecuencias absolutas de las patologías tipo B presentadas por los pacientes según el estado de vacunación

Patologías Tipo B	Vacunados	No vacunados
<i>Candidiasis Bucofaríngea</i>	1	1
<i>Displasia Cervicouterina</i>	0	2
<i>Erupción Papulosa y Pruriginosa del VIH</i>	1	0
<i>Leucoplasia Oral Velloso</i>	1	0
<i>Herpes Zoster</i>	2	0

La complicación tipo B con mayor frecuencia entre los vacunados fue el Herpes Zoster ($n=2$) mientras que en los no vacunados fue la Displasia Cervicouterina ($n=2$).

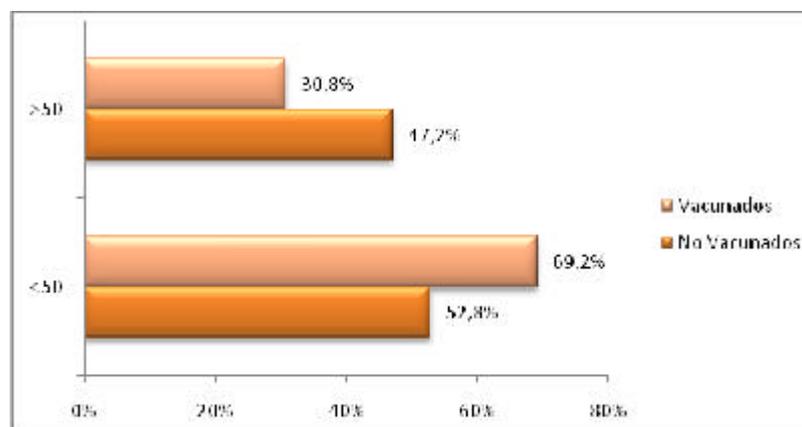
Tabla 3: Frecuencias absolutas de las patologías tipo C presentadas por los pacientes según el estado de vacunación

patologías Tipo C	Vacunados	No Vacunados
<i>Candidiasis Esofágica</i>	1	1
<i>Histoplasmosis Diseminada</i>	0	2
<i>Histoplasmosis Pulmonar</i>	0	1
<i>Leucoencefalopatía Multifocal</i>	1	0
<i>Meningitis por Criptococo</i>	1	4
<i>Neumonías Bacterianas Recurrentes</i>	4	0
<i>Neumonía por Pneumocystis jirovecii</i>	5	7
<i>Sarcoma de Kaposi</i>	0	2
<i>Tuberculosis pulmonar</i>	1	0
<i>Toxoplasmosis Cerebral</i>	0	2

Dentro de las complicaciones de categoría C la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* fue la patología que se presentó más veces tanto en el grupo de los pacientes vacunados (n= 5) como en el de los no vacunados (n=7). Por su parte, la meningitis por Criptococo fue la segunda con más apariciones en el grupo de los no vacunados (n= 4), mientras que, en el grupo de los vacunados lo fueron las neumonías bacterianas recurrentes (n= 4).

- CARGA VIRAL

Gráfico 10: Distribución de las frecuencias relativas del nivel de carga viral de los pacientes en relación con el estado de vacunación.

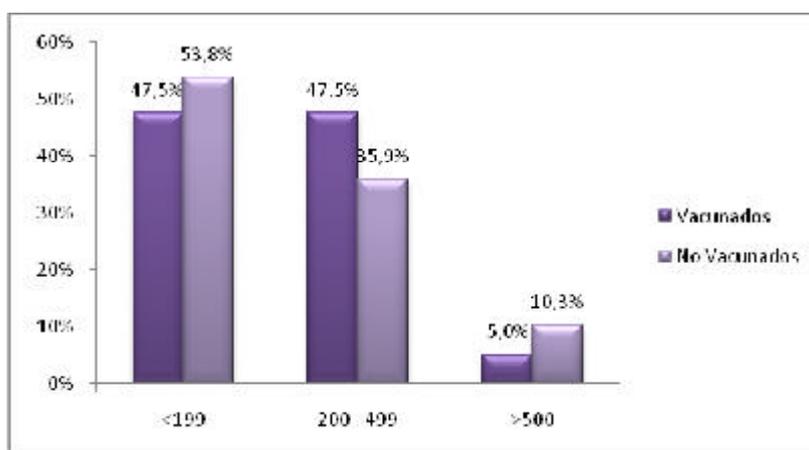


Si bien se encontró una mayor cantidad de pacientes vacunados con carga viral indetectable (<50 copias) la relación entre la carga viral y el estado de vacunación de los pacientes no resulto significativa ($p=0,1438$).

Se utilizó la variable dicotómica carga viral, donde se considera si el paciente presenta una medida menor o mayor a 50. Utilizando la misma como respuesta, se ajustó un modelo de regresión logística múltiple donde se incluyen las siguientes variables explicativas: "Estado de Vacunación" y "Tiempo transcurrido con infección por VIH". Obteniéndose resultados no significativos por lo que no se puede explicar la carga viral por medio del estado de vacunación ni de los años de enfermedad del paciente.

- CD4 Nadir

Gráfico 11: Distribución de las frecuencias relativas del nivel de CD4 en relación con el estado de vacunación de los pacientes



La relación entre el nivel de CD4 y el estado de vacunación de los pacientes no resulto significativa ($p=0,4696$).

De manera similar, se plantea la variable CD4 nadir con dos niveles (menores y mayores a 200). Se utiliza nuevamente el modelo de regresión logística múltiple pero se vuelven a obtener resultados no significativos, por lo que el estado de vacunación y los años de enfermedad del paciente no logran explicar el nivel de CD4 de los pacientes.

DISCUSIÓN.

La aparición relativamente súbita del VIH en África y su rápida propagación al resto del mundo a partir de la década del 80, nunca ha sido adecuadamente explicada. En un nuevo estudio realizado de manera *in vitro* se encontró que las tasas de replicación del VIH eran significativamente más bajas en aquellos pacientes que anteriormente habían sido vacunados contra la viruela, comparados con el grupo control que no recibió la vacuna⁶. El retiro paulatino de la vacunación desde 1950 hasta fines de la década del 70 por su erradicación podría haber favorecido la propagación del VIH a nivel mundial⁷⁻¹.

Debido a lo anterior, este trabajo investigó la presencia de diferencias en la evolución de la infección por el VIH entre aquellos pacientes vacunados contra la viruela y aquellos que no la recibieron, buscando la correlación clínica del anterior estudio *in vitro*.

Al comparar la presencia de complicaciones infecciosas o neoplásicas definidoras de Sida (categoría C), se encontraron diferencias significativamente favorables para el grupo de pacientes que habían recibido la vacunación antivariólica.

Debido a la disparidad de tiempo transcurrido desde el diagnóstico (años con infección por VIH) entre ambos grupos, se interpretó que esto podría influir en las chances de presentar una complicación categoría C.

Para realizar este análisis se decide ejercer una moderación estadística sobre esta variable con el objetivo de disminuir su influencia en los resultados. Se ajusta un modelo de regresión logística múltiple donde se incluyen las variables explicativas "Estado de

Vacunación" (Si el paciente se encuentra o no vacunado) y "Tiempo transcurrido con infección por el VIH" (considerando los años desde el diagnóstico hasta la actualidad).

Luego de este análisis, se encontró un impacto beneficioso en los pacientes que recibieron la vacunación antivaricélica. La chance de presentar un evento definidor de SIDA es 3.5 veces mayor para aquellos pacientes que no están vacunados, teniendo una determinada cantidad de años de enfermedad.

Es importante señalar que la variable edad (variable no moderada en este trabajo) podría ejercer una influencia negativa sobre los vacunados aumentando las probabilidades de presentar un evento definidor. Se demostró que antes de introducir el tratamiento antirretroviral, los pacientes de mayor edad infectados por el VIH presentaban una evolución a Sida más rápida y una menor supervivencia que los pacientes más jóvenes¹⁷. Si se analiza la media de edad de ambos grupos se puede precisar que esta es mayor en el grupo de los vacunados (48,7 años) comparado con los no vacunados (26,4 años). Este dato podría aumentar el beneficio encontrado en los pacientes que recibieron la antivaricélica. Como se ha establecido en trabajos de investigación previos, la restauración inmunológica es más lenta y de menor intensidad en los pacientes de mayor edad, debido probablemente a la conservación de la función del timo en los pacientes jóvenes¹⁹. La edad podría tener una importante influencia en la progresión de los valores de CD4 de los grupos comparados, pudiendo explicar la no correlación de los valores de CD4 nadir encontrados.

Distinto ocurre con la variable carga viral. Al no ejercer moderación sobre la edad, nuestros resultados coinciden con lo ya demostrado, que destaca la similitud de respuesta virológica al tratamiento retroviral independientemente de la edad¹⁸. Se puede agregar con lo obtenido que esta tendencia de igualdad etaria se mantendría de forma independiente con la presencia o ausencia de vacunación antivariólica, como así también con el tiempo transcurrido con la infección (variable si ponderada).

Es importante destacar que en los centros donde se llevo a cabo esta investigación se utilizan los inhibidores de la proteasa (IP) como tratamiento de preferencia en aquellos pacientes con mayor deterioro inmunológico (valores de CD4 bajos). Si bien esta aseveración no tiene correlación teórica, se podría pensar que el mayor uso de los IP en los no vacunados (67,5%) podría tener relación con el impacto favorable encontrado de la vacuna.

Los resultados de este trabajo destacan que la protección generada por la vacuna superaría los 14 meses concluidos en el estudio *in vitro* anterior⁶. Si bien no se tuvo con precisión exacta la fecha de inoculación antivariólica, se sabe con seguridad que esta fue realizada antes del año 1980, año que finalizo mundialmente la vacunación debido a su erradicación¹.

Al realizar una revisión bibliográfica no hemos encontrado estudios con las mismas líneas de investigación con el trabajo aquí expuesto, lo que nos imposibilita la comparación de nuestros resultados.

Al establecer la influencia del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la actualidad sobre los datos encontrados, se decidió continuar con la misma línea de moderación sobre esta variable, aplicándose el modelo de regresión logística a los resultados obtenidos de la comparación de las cargas virales y nivel de CD4 Nadir.

No se encontró diferencias significativas con respecto a la carga viral actual ($p=0,1438$), como así tampoco al introducir la moderación. Se sospecha que el resultado este sesgado debido a que la mayoría de los pacientes de ambos grupos se encontraban bajo tratamiento antirretroviral (91,5%) durante la investigación.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la comparación de la variable CD4 nadir ($p=0,4696$) entre ambos grupos. Lo mismo ocurrió al introducir el modelo de regresión.

Sobre este resultado (como se expuso anteriormente) la no ponderación de la edad al realizar la comparación, como el hecho de establecer el valor de CD4 nadir (sin incluir su progresión), pueden constituir un importante factor de sesgo.

Si bien en estudios previos no se encontraron diferencias del valor de CD4 basal (anteriores al tratamiento) entre los dos grupos etarios¹⁹, al buscar en esta investigación como única variable el valor de CD4 más bajo en toda su evolución, se cometió un error. Muchas veces el valor CD4 nadir no correspondió al momento de diagnóstico (pacientes sin tratamientos), sino al deterioro inmunológico posterior al diagnóstico, debido a la mala adherencia del tratamiento antirretroviral. Deterioro mucho más marcado en el grupo de mayor edad¹⁹ (grupo vacunado).

Por lo referido creemos conveniente no tener en cuenta los resultados de estas dos últimas variables.

Estudios adicionales en este sentido, con la participación de grupos más grandes son necesarios para fundamentar los resultados y dilucidar plenamente el efecto de la vacunación antivariólica en los pacientes infectados por el VIH.

CONCLUSIONES

- 1) Los pacientes que recibieron vacunación antivariólica presentaron menor progresión por el VIH que los no vacunados.
- 2) No hubo diferencias epidemiológicas entre los grupos, salvo la edad, que como era lógico fue mayor en los vacunados.
- 3) A pesar que la mayor edad de los pacientes del grupo vacunado podría relacionarse a un peor comportamiento inmunológico de los pacientes, esto no se reflejó en los resultados del estudio.
- 4) Debería aumentarse el número de pacientes para probar que la vacuna antivariólica pudiera tener un efecto protector en los pacientes infectados con el VIH.

BIBLIOGRAFIA

1-Breman J; Arita I. The confirmation and maintenance of smallpox eradication. *N Engl J Med.* 1980 Nov 27;303(22):1263-73.

2- ONUSIDA. Global report 2010. Disponible en:
http://www.unaids.org/globalreport/Global_report_es.htm. Consultado el 24/11/2010 a las 21:30 horas.

3- Ministerio de salud de la nación Argentina. Dirección de SIDA y ETS. Disponible en:
<http://www.msal.gov.ar/sida/pdf/Boletin-E-2009.pdf> consultado el 24/11/2010 a las 22:50 horas.

4- Marian C. Origin and evolution of human immunodeficiency viruses *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol.* 2009 Oct-Dec;54(4):167-76.

5- Gürtler L. SIV as a source of HIV. On the origin of human immunodeficiency viruses from non-human primates. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2004 Jul;47(7):680-4.

6- Weinstein R; Weinstein M et al. Significantly reduced CCR5-tropic HIV-1 replication *in vitro* in cells from subjects previously immunized with Vaccinia Virus. *BMC Immunol.* 2010; 11: 23.

7- Riedmann E. Linking Smallpox eradication to spread of HIV. *Hum Vaccin.* 2010 Jul 17;6(7).

- 8- García M; Yu X et al. In vitro suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by measles virus. *J Virol.* 2005 Jul;79(14):9197-205.
- 9- Watt G; Kantipong P; Jongsakul K. Decrease in human immunodeficiency virus type 1 load during acute dengue fever. *Clin Infect Dis.* 2003 Apr 15;36(8):1067-9.
- 10- Lisco A; Grivel JC et al. Viral interactions in human lymphoid tissue: Human herpesvirus 7 suppresses the replication of CCR5-tropic human immunodeficiency virus type 1 via CD4 modulation. *J Virol.* 2007 Jan;81(2):708-17.
- 11- Farreras P; Rozman C. *Medicina Interna*. 15ª edición. Elsevier. Año 2004
- 12-Connor R; Sheridan K. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1--infected individuals. *J Exp Med.* 1997 Feb 17;185(4):621-8.
- 13- Brichacek B; Vanpouille C. Long-term changes of serum chemokine levels in vaccinated military personnel. *BMC Immunol.* 2006 Sep 11;7:21.
- 14- Hammarlund E; Lewis MW, et al. Antiviral immunity following smallpox infection: a case-control study. *J Virol.* 2010 Oct 6.
- 15- Sullivan AD; Wigginton J; Kirschner D. The coreceptor mutation CCR5Delta32 influences the dynamics of HIV epidemics and is selected for by HIV. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Aug 28;98(18):10214-9.
- 16- Murakami T; Yamamoto N. Role of CXCR4 in HIV infection and its potential as a therapeutic target. *Future Microbiol.* 2010 Jul;5(7):1025-39.

17- Administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología medica (ANMAT).

Disponible en:

http://www.anmat.gov.ar/ESPECMED/febrero/certificados_monofarmacos_08.asp.

Consultado el 07/11/2010 a las 15:30 hs.

18- Skiest DJ; Rubinstien E. The importance of comorbidity in HIV-infected patients over 55: a retrospective case-control study. *Am J Med.* 1996;101: 605-11

19- Knobel H; Guelar A. Response to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients aged 60 years or older after 24 months follow-up. *AIDS.* 2001;15:1591-3.

20- Viard J; Mocroft A et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis.* 2001 Apr 15;183(8):1290-4. Epub 2001 Mar 26.

21- Vallecillo G; Knobel H et al. Evolución de una cohorte de pacientes mayores de 60 años infectados por el VIH tratados con tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:390-1. - vol.23 núm 06

ANEXO 1

Categorías clínicas de la infección por el VIH

Categoría A: uno o varios de los cuadros enumerados a continuación en un adolescente o un adulto (>13 años) con infección por el VIH comprobada. No deben haberse producido cuadros pertenecientes a las categorías B o C

Infección asintomática por el VIH

Linfadenopatía generalizada persistente

Infección aguda (primaria) por el VIH con enfermedad acompañante o antecedentes de infección aguda por el VIH

Categoría B: aparición en un adolescente o adulto con infección por el VIH de cuadros sintomáticos que no están incluidos en los cuadros recogidos en la categoría C y que cumplen al menos uno de los siguientes criterios:

1) cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular o

2) cuadros cuya evolución clínica o sus necesidades terapéuticas están complicadas por la infección por VIH, en opinión del médico. Entre los ejemplos posibles se encuentran (aunque no se limitan a ellos) los siguientes:

Angiomatosis bacilar

Candidiasis bucofaríngea (muguet)

Candidiasis vulvovaginal; persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento

Displasia Cervicouterina (moderada o intensa)/carcinoma *in situ*

Síntomas Constitutivos, con fiebre (38.5°C) o diarrea de más de un mes de duración

Herpes zoster con al menos dos episodios distintos o que afecta a más de un dermatoma

Púrpura trombocitopénica idiopática

Listeriosis

Enfermedad inflamatoria pélvica: sobre todo complicada con abscesos tuboováricos

Neuropatía Periférica

Leucoplasia bucal vellosa

Categoría C: cuadros recogidos en la definición de caso de vigilancia del SIDA

Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones

Candidiasis esofágica

Cáncer Cervicouterino invasor

Enfermedad por Citomegalovirus (no hepática, esplénica o ganglionar)

Retinitis por Citomegalovirus (con pérdida de la visión)

Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar

Criptococosis extrapulmonar

Criptosporidiosis intestinal crónica (más de un mes de duración)

Síndrome de emaciación debido al VIH

Encefalopatía relacionada con el VIH

Herpes simple: úlceras crónicas (más de un mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis

Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar

Isosporosis intestinal crónica (más de un mes de duración)

Sarcoma de Kaposi

Linfoma de Burkitt (o término equivalente)

Linfoma cerebral primitivo

Complejo *Mycobacterium avium* o *M. kansasii* sistémico o extrapulmonar

Mycobacterium tuberculosis de cualquier localización (pulmonar^a o extrapulmonar)

Otras especies de *Mycobacterium* o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar

Neumonía de repetición^a

Neumonía por *Pneumocystis carinii*

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Septicemia recidivante por *Salmonella*

Toxoplasmosis cerebral

^a Añadido en la ampliación de la definición de caso de vigilancia del SIDA en 1993.

Fuente: The Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente el abajo firmante autoriza a Matías Nonino de DNI 32.463.911, estudiante de la carrera de Medicina de la Universidad Abierta Interamericana de la ciudad de Rosario a realizar una entrevista y recolección de datos clínicos y de laboratorio, guardando la debida reserva, con el fin de realizar el trabajo de investigación que lleva el título: **“Impacto de la vacunación antivariólica en los pacientes con infección por VIH”**. El mismo consiste en investigar el impacto de la vacunación antivariólica en el curso de la infección por VIH comparando aquellos pacientes que recibieron dicha vacuna con aquellos que no la recibieron. Bajo la tutoría del Dr. Sergio Lupo

Comprendiendo que la participación de dicho trabajo es de carácter voluntario, pudiendo revocar esta autorización en cualquier momento: sin embargo, de llegar a hacerlo, no tendría efecto alguno sobre las acciones que se hayan llevado a cabo antes de la revocación.

FIRMA DEL PACIENTE:

ACLARACION:.....

FECHA:.....