

Edad y recuperación de células CD4+ en infectados por HIV sometidos a triple terapia antirretroviral

La terapia antirretroviral de alta eficacia (TAE) suprime la replicación del HIV y reduce la concentración de ARN viral plasmático hasta niveles indetectables. Esta respuesta se asocia frecuentemente con un aumento sostenido en el número de linfocitos CD4+ circulantes, aunque los mecanismos subyacentes son poco conocidos. Algunos autores consideran que la reducción de la carga viral en los ganglios linfáticos permite la recirculación de linfocitos retenidos por la presencia de antígeno. Por el contrario, otros sostienen que los CD4+ circulantes aumentan en respuesta a recuperación de la actividad tímica o a expansión clonal periférica.

Se ha demostrado recientemente que la recuperación de los CD4+ circulantes en respuesta al TAE comienza con un incremento de las células de memoria, probablemente secundaria a redistribución desde los órganos linfoides. Una vez que el número de CD4+ de memoria se estabiliza, las células CD4+ *naïve* comienzan a proliferar a un ritmo más lento, lo que parece reflejar que un cierto grado de linfopoyesis ocurre en el timo¹.

Como el timo involuciona con la edad, planteamos la hipótesis de que si la actividad tímica cumpliera un rol importante en la recuperación de los linfocitos CD4+, entonces la edad y el grado de recuperación deberían estar inversamente relacionados. Por el contrario, si la proliferación linfocitaria obedeciese a expansión clonal periférica o a cambios en el tránsito entre ganglios linfáticos y sangre periférica, entonces la magnitud de la recuperación debería ser independiente de la edad. Para contrastar esta hipótesis estudiamos una cohorte de 23 infectados por el HIV sometidos a TAE, los que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes vírgenes de tratamiento que recibieron dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa más un inhibidor de la proteasa.

2. Buena respuesta virológica al tratamiento (definida como carga viral plasmática indetectable a los 6 meses de tratamiento).

Las subpoblaciones linfocitarias CD4+ y CD8+ y la carga viral plasmática se midieron inmediatamente antes de iniciar el tratamiento y al 1º y 6º mes de TAE.

Para la cuantificación de las subpoblaciones linfocitarias se utilizó un citómetro de flujo Ortho Cytotron Absolute (Ortho Inc., USA) con anticuerpos monoclonales Ortho-mune OKT-4a (CD4) y OKT-8f (CD8) marcados con fluoresceína (Ortho-mune, Raritan, NJ, USA).

La carga viral se midió mediante la técnica de Quantiplex branched-DNA assay (Chiron, Emeryville, CA) para ARN-HIV1 con un umbral de detección de 500 copias por ml.

Todos los pacientes recibieron dos inhibidores de la transcriptasa inversa más un inhibidor de la proteasa a dosis estándar. Los esquemas utilizados fueron: AZT + 3TC + Indinavir (15 pacientes); AZT + 3TC + Saquinavir (2 pacientes); D4T + 3TC + Indinavir (3 pacientes); D4T + 3TC + Nelfinavir (1 paciente); D4T + 3TC + Saquinavir (1 paciente), y AZT + Abacavir + Indinavir (1 paciente). Cada tratamiento se indicó por decisión del clínico tratante.

El coeficiente de correlación entre variables cuantitativas medidas con error estadístico se estimó empleando la técnica de Spearman. La significación de la diferencia entre variables cuantitativas se estimó mediante la prueba de la U de Mann-Whitney.

Todos los pacientes tuvieron recuentos de CD4+ basales y al sexto mes de tratamiento. 8 pacientes tuvieron mediciones de CD8+ basales y al sexto mes, y 15 tuvieron controles adicionales de CD4+ y CD8+ al primer mes de tratamiento.

Todos los pacientes fueron de sexo masculino y su edad promedio \pm desvío estándar fue de 36.9 ± 7.76 años. Los recuentos basales de células CD4+ fueron de 191.65 ± 154.54 células $\times 10^6/l$.

La Tabla 1 muestra los resultados correspondientes al recuento basal de células CD4+ y CD8+ realizados al 6º mes de tratamiento.

Al estimar el coeficiente de correlación entre edad y porcentaje de variación de CD4+ al 1º y 6º mes, ambas variables mostraron una buena correlación de signo negativo ($r_s = -0.517$; $p=0.048$; y $r_s = -0.531$; $p=0.009$, respectivamente - Figura 1). La magnitud de la carga viral

Tabla 1.- Resultados de laboratorio

Variables	$\bar{X} \pm DS$
Edad.	36.9 \pm 7.76
CD4+ basales.	191.65 \pm 154.54
CD4+ al 1º mes de tratamiento.	303.86 \pm 199.83
CD4+ al 6º mes de tratamiento.	365.09 \pm 223.80
CD8+ basales.	965.53 \pm 487.16
CD8+ al 1º mes de tratamiento.	1035.90 \pm 428.18
CD8+ al 6º mes de tratamiento.	1225.90 \pm 467.55
Carga viral basal.	232226 \pm 421903
Cambio % en los CD4+ al 1er mes.	212.91 \pm 278.60
Cambio % en los CD4+ al 6º mes.	499.00 \pm 612.76

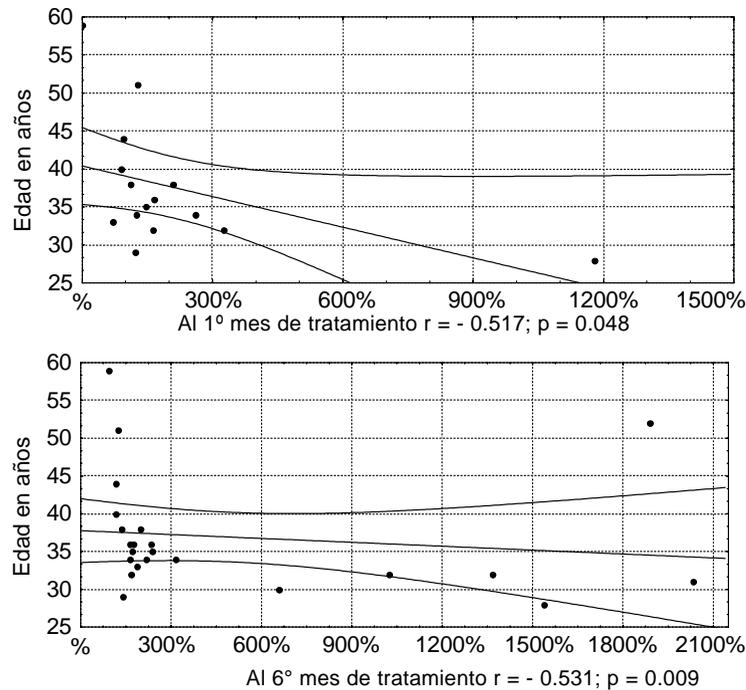


Fig. 1.- Correlación entre edad y variación porcentual de de CD4+ con respecto a valores basales.

basal también se correlacionó significativamente con el porcentaje de variación en el número de linfocitos CD4+ al 6º mes de tratamiento ($r_s=0.560$; $p=0.00068$).

Para explicar la recuperación de los linfocitos CD4+ circulantes en respuesta al TAE existen tres escenarios posibles: Las células podrían reaparecer en la circulación gracias a la liberación de células previamente "secuestradas" en ganglios linfáticos; podrían ser el fruto de la expansión clonal periférica de precursores maduros; o podrían resultar de un fenómeno de regeneración en el timo.

Tras el inicio del TAE, algunos autores han hallado evidencia de una primera ola de redistribución de células retenidas en ganglios linfáticos, seguida de una lenta y continua repoblación linfocitaria originada en el timo^{1,2}.

El timo representa el sitio principal de generación y maduración de células que expresan el receptor T de tipo α - β ³. En los humanos, el timo involucre con la edad: Aunque tiene su mayor peso relativo al nacer, continúa creciendo y recién en la pubertad alcanza su máximo desarrollo en términos absolutos⁴. A partir de este momento el timo involucre progresivamente. En el adulto es reemplazado por tejido adiposo que contiene islotes residuales linfo-epiteliales potencialmente funcionales⁵, los cuales conservan alguna capacidad potencial de regeneración inmunológica⁶.

En la serie presentada hallamos una correlación de signo negativo estadísticamente significativa entre la edad y el porcentaje de recuperación de linfocitos CD4+

con respecto a los valores basales, lo que parecería corresponderse bien con la involucre progresiva del timo. Sobre la base de estos hallazgos, concluimos que la edad es un factor que afecta el grado de recuperación de las células CD4+ en infectados por el HIV sometidos a TAE. Resultados similares han sido comunicados en pacientes seronegativos que recibieron quimioterapia intensiva y exhibieron una relación inversa entre la edad y la recuperación de los linfocitos CD4+⁶.

Jorge Benetucci¹, Rubén Carlevaro¹, María S. Diez², Antonio Thwaites¹, Sandra Cappello², Daniela Garone¹, Antonio Montero²

¹ Departamento de Infecciosas, Hospital Muñiz, Buenos Aires; ² Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Centenario, Rosario
e-mail: amontero@sede.unr.edu.ar

1. Connick E, Lederman MM, Kotzin BL, et al. Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virologic response. *J Infect Dis* 2000; 181: 358-63.
2. Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cells homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277: 112-6.
3. Steinmann GG. Changes in the human thymus during aging. *Curr Top Pathol* 1986; 75: 43-?
5. Mackali CL, Fleisher TA, Brown MR, et al. Age, thymopoiesis and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *N Engl J Med* 1995; 332:143-9.