

Evaluación comparativa de medición de linfocitos CD4+ por dos técnicas: estándar nacional versus test rápido de ejecución local

Comparative evaluation of CD4+ lymphocyte measurement by two techniques: national standard versus point-of-care rapid test

María Paz Iturrieta^{1,2} y Marcelo Wolff^{2,3,4}

¹Alumna postgrado en Infectología.

²Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³Hospital Clínico San Borja Arriarán.

⁴Fundación Arriarán.

Financiamiento: ninguno.

Conflictos de interés: ninguno.

Recibido: 30 de agosto de 2022 (segunda versión: 15 de mayo de 2023) / Aceptado: 30 de mayo de 2023

Resumen

Antecedentes: El recuento de linfocitos CD4+ (LTCD4) es una herramienta fundamental para la evaluación y seguimiento de los pacientes que viven con VIH. En Chile, la medición de LTCD4 estandarizada es por citometría de flujo. En el sistema público se realiza en forma centralizada en tres centros. Actualmente existen tecnologías de medición rápida de recuento de LTCD4 en el lugar de atención, permitiendo optimizar la atención de pacientes con infección por VIH. **Objetivo:** Comparar la precisión de un test rápido de ejecución local versus la técnica estándar. **Metodología:** Realización de ambas técnicas en un grupo de 102 pacientes durante su control regular de salud. **Resultados:** El rango de variación promedio de los resultados entre las dos técnicas fue de 10%, con una concordancia en los recuentos de LTCD4 de 97% para el rango de CD4 < 200 cél/uL, de 88% para los pacientes con recuento de LTCD4 entre 200 y 349 cél/uL y de 67% en los rangos superiores. **Conclusión:** La técnica por test rápido es un sistema fácil de aplicar, de bajo costo, con alta concordancia con la técnica estándar, lo que debería considerarse en la atención de los pacientes que viven con VIH.

Palabras clave: VIH; recuento linfocitos CD4; test rápido.

Abstract

Background: The CD4+ lymphocyte cell count is an instrumental tool for the assessment and follow-up in the therapeutic management of patients living with HIV. In Chile, the standardized CD4+ lymphocyte count technique is by flow cytometry. In the public health system, it is performed centralized in 3 sites. Currently, there are technologies that allow measuring the CD4 lymphocyte count at the point of care, allowing to optimize the care of HIV-infected patients. **Aim:** To compare the accuracy of a point of care rapid test versus the standard technique in patients under regular care at a single HIV center. **Results:** The average variation of the results between the two techniques was 10%, with a 97% concordance in CD4 range values for patients with CD4 below 200 cells/uL, 88% for CD4 counts between 200 and 349 cells/uL. and 67% above that range. **Conclusion:** This point of care test is an easy-to-operate, low-cost system with high correlation with the standard technique and should be considered in the care of patients living with HIV.

Keywords: HIV; CD4 lymphocyte count; point-of-care CD4.

Correspondencia a:

Marcelo Wolff Reyes
marcewolff@yahoo.com

Introducción

El recuento de linfocitos CD4⁺ (LTCD4) es una herramienta fundamental en el manejo evaluativo y terapéutico de los pacientes con infección por VIH.

El recuento de LTCD4 por citometría de flujo (CMF) es actualmente el estándar aceptado debido a su exactitud, precisión y reproducibilidad.

La recomendación OMS desde 2016 es iniciar terapia anti-retroviral (TAR) en todas las personas que viven con VIH, apenas se haya hecho el diagnóstico, independientemente de la etapa clínica y recuento de LTCD4, excepto ante contraindicaciones temporales específicas¹.

La técnica tradicional realizada en Chile, en especial en el sector público, donde se atiende el 78% de la población con infección por VIH en el país², se realiza con técnica estándar (TSt) por citometría de flujo AQUIOS CL[®]. Esta técnica se realiza en tres centros públicos en el país, dos de ellos ubicados en la Región Metropolitana (a los cuales se deriva 98% de las muestras de pacientes con infección por VIH atendidos en el sistema público). Esto tiene implicancias en costos por el traslado de muestras, así como retraso y pérdidas de oportunidad para ofrecer TAR y evaluar el estado inmune de los pacientes.

Ante esto, se hacen necesarias nuevas herramientas para lograr descentralizar y agilizar el proceso, y llevarlo al lugar de atención.

Actualmente, existen tecnologías sencillas y no operador dependiente que permiten realizar el examen en el lugar de atención (ELA, en inglés *Point of Care*, POC) con un test rápido (Trap) y, consecuentemente, disminuir brechas de acceso y mejorar los sistemas de atención³.

Se ha demostrado que el testeo con tecnologías ELA ayuda a mejorar las tasas de: inicio temprano de TAR⁴, retención de pacientes⁵ y satisfacción del usuario. Asimismo, ha demostrado ser una medida costo-efectiva⁶ y de alta aceptabilidad⁷.

Objetivo

Comparar la técnica centralizada estándar con derivación a otro hospital, versus el uso de técnica rápida realizada en el lugar de atención y con reporte de resultado en 20 minutos para medición de LTCD4.

Material y Métodos

Se incluyeron pacientes mayores de 17 años, en control con infección por VIH en un centro público de atención VIH en la Región Metropolitana, entre abril y julio de 2019.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética científica institucional. Previo consentimiento informado, se tomaron muestras de sangre en la visita habitual de toma

de exámenes para recuento de LTCD4, derivando una parte de la muestra a estudio por TSt al Hospital Lucio Córdova y otro tubo con EDTA para estudio local por Trap. El equipo de Trap usado fue Alere PIMA CD4[®] (Abbott).

La muestra original se envió por medio directo al centro de realización de TSt en un máximo de cuatro horas desde la toma de la muestra. Una funcionaria, técnico de laboratorio, fue capacitada para el correcto uso del analizador y realizó el Trap a nivel local. Se compararon los valores para ambas técnicas por regresión lineal simple.

Resultados

Se incluyó un total de 105 pacientes, una muestra fue rechazada por el laboratorio donde se realiza la TSt, y dos pacientes fueron excluidos por sospecharse error en la rotulación de los tubos; finalmente se analizaron muestras de 102 pacientes.

De las 102 muestras: en 87 pacientes (85% de los casos) el valor de LTCD4 por Trap fue inferior al reportado por TSt; y en 15 pacientes (15% de los casos) el valor reportado por Trap fue mayor que el reportado por TSt. En ningún caso el valor reportado fue idéntico.

La mediana de variación entre el recuento de LTCD4 por Trap vs el recuento de LTCD4 por TSt fue de 10% (rango intercuartílico: 7-12%) (Figura 1).

El coeficiente de correlación de Spearman (ρ) entre las dos técnicas fue de 0,97.

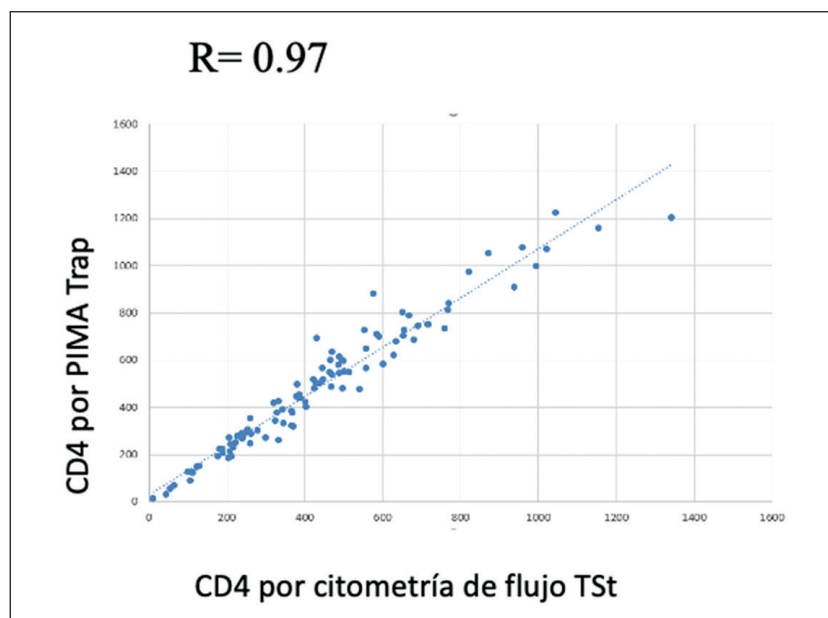


Figura 1.

Al evaluar la concordancia por rangos de LTCD4, se obtuvieron los siguientes resultados:

Rango de LTCD4 (cél/s/uL)	Concordancia del recuento (Trap vs Tst)
< 200	97%
200-349	88%
350-499	67%
>= 500	67%

La sensibilidad para detectar recuentos de LTCD4 < 100 células/uL en este estudio fue de 80% (IC 95%: 72,31-87,69%), y la especificidad de 100% (IC 95%: 100-100%). Mientras, en el rango de LTCD4 < 200 células/uL mostró una sensibilidad de 96,67% (IC 95%: 93,22-100%) y especificidad de 96,67% (IC 95%: 93,22-100%).

Discusión

Este estudio demostró que la concordancia entre ambos métodos fue alta (p : 0,97) y hubo una fuerte tendencia a obtener valores inferiores de LTCD4 en la técnica por Trap, sin que esto llevara a cambios en la categoría de clasificación tradicional de recuento de linfocitos LTCD4. Ambos hallazgos son concordantes con lo informado por el proveedor⁸.

En la categoría de LTCD4 < 200 células/uL la concordancia entre las dos técnicas fue de 97%; mientras en la categoría de LTCD4 de 200 a 349 células/uL fue de 88%; bajando su rendimiento en las categorías de LTCD4 \geq 350 células/uL. Esta tendencia también se ha observado en estudios previos⁹. Las categorías con rangos de LTCD4 < 350 células/uL corresponden a las de mayor relevancia clínica, pues definen diferencias en el riesgo de complicaciones y consecuente indicación de profilaxis.

Por otra parte, se demostró una buena sensibilidad para detectar recuentos de LTCD4 < 200 células/uL, lo que se traduciría en una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas en el centro de atención.

Es importante destacar que según datos nacionales recientes aportados a ONU-SIDA, en Chile, al momento del diagnóstico de infección por VIH, 48% de los pacientes tiene recuentos de LTCD4 < 350 células/uL¹⁰. Un meta-análisis que analizó el rendimiento de la técnica Trap, no mostró diferencias en el rendimiento de LTCD4 en el subgrupo de personas que no han iniciado TAR¹¹.

Por tanto, creemos que el uso de Trap podría traer beneficios en un importante porcentaje de pacientes que ingresan a control, al poder conocer su recuento de LTCD4 al momento de la primera atención.

La medición de LTCD4 por esta técnica rápida y de ejecución local es consistentemente similar a la estándar y puede considerarse para la descentralización del monitoreo de pacientes con infección por VIH.

Esta técnica sería aplicable no sólo en centros rurales o menos complejos y en pacientes con dificultades en el acceso a la atención, considerando que requiere menos visitas presenciales por el paciente, sino también en muchos de los centros hospitalarios regionales que, siendo de complejidad moderada a alta, no cuentan localmente con la técnica específica y su eventual implementación conlleva altos costos asociados.

Cabe señalar que la medición de carga viral de VIH, asociada temporalmente al monitoreo de LTCD4, se realiza en el sistema público con la misma centralización, retardos y dificultades ya mencionadas. Han aparecido técnicas rápidas similares que permiten medirla en el lugar de atención en forma local similar al LTCD4 que requieren mayor validación y, de comprobarse precisión similar a la de recuento de LTCD4, su implementación en los centros de atención VIH completaría la meta de autonomía y descentralización del programa de atención, eliminando los onerosos gastos de traslado e incluso la ratificación inmediata de valores inesperados.

Como limitaciones de la técnica Trap se debe mencionar que ésta no cuantifica porcentaje de LTCD4 del recuento de linfocitos T totales, y que cada unidad realiza una muestra por vez.

El sistema Trap ha reportado un 5% de necesidad de repetir la muestra (hasta por cuatro veces)⁹, pero esto no se observó en este estudio, pudiendo estar relacionado con que las muestras de sangre correspondieron a sangre venosa y que los estudios del proveedor se han hecho con muestras de sangre capilar.

De implementarse estas técnicas, es importante incluir sistemas para asegurar el mantenimiento de los equipos usados y la acreditación de sus operadores.

Conclusiones

Este estudio demostró que el test rápido realizado en el lugar de atención tuvo un buen nivel de precisión respecto a la técnica estándar, especialmente en los rangos de LTCD4 de importancia clínica, permitiendo obtener resultados inmediatos. La aplicación de este test podría reducir el número de visitas realizadas por el paciente y permitir un inicio de TAR y profilaxis más precoz.

Por lo tanto, la técnica por test rápido sería una herramienta a considerar para facilitar la descentralización del monitoreo de pacientes que viven con VIH.

Referencias bibliográficas

- 1.- World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>.
- 2.- Fondo Nacional de Salud. Informe CDD: caracterización sociodemográfica y socioeconómica en la población asegurada inscrita. División de Desarrollo Institucional, Departamento de Estudios y Estadísticas: FONASA; 2020. file:///C:/Users/Pepe/Downloads/Informe_caracterizacion_poblacion_asegurada.pdf.
- 3.- Spooner E, Govender K, Reddy T, Ramjee G, Mdabisi N, Singh S et al. Point-of-care HIV testing best practice for early infant diagnosis: an implementation study. *BMC Public Health* 2019; 19: 731: 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6990-z>.
- 4.- Patten G E, Wilkinson L, Conradie K, Isaakidis P, Harries A D, Edginton M E, et al. Impact on ART initiation of point-of-care CD4 testing at HIV diagnosis among HIV-positive youth in Khayelitsha, South Africa. *J Int AIDS Soc.* 2013;16(1):18518. <https://doi.org/10.7448/IAS.16.1.18518>.
- 5.- Faal M, Naidoo N, Glencross D K, Venter W D, Osih R. Providing immediate CD4 count results at HIV testing improves ART initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 58 (3): e54-9. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182303921.
- 6.- Heffernan A, Barber E, Thomas R, Fraser C, Pickles M, Cori A. Impact and cost-effectiveness of point-of-care CD4 testing on the HIV epidemic in South Africa. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0158303. doi: 10.1371/journal.pone.0158303.
- 7.- Herbert S, Edwards S, Carrick G, Copas A, Sandford C, Amphlett M, et al. Evaluation of PIMA point-of-care CD4 testing in a large UK HIV service. *Sex Transm Infect.* 2012; 88 (6): 413-7. doi: 10.1136/sextrans-2012-050507.
- 8.- Baker C K. Evaluating the Point-of-care Alere Pima™ CD4 test with the traditional laboratory flow cytometer. Northampton General Hospital, NHS Trust. <https://www.ultralabealt.co.ke/downloads/alere/PIMA-CD4-Brochure.pdf>. Acceso el 4 de julio de 2022.
- 9.- Sukapirom K, Onlamoon N, Thepthai C, Polsrila K, Tassaneetrithep B, Pattanapanyasat K. Performance evaluation of the Alere PIMA CD4 test for monitoring HIV-infected individuals in resource-constrained settings. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 58(2): 141-7. doi: 10.1097/QAI.0b013e31822866a2.
- 10.- ONUSIDA. Country Factsheets Chile 2020. <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/chile>. Acceso el 4 de julio de 2022.
- 11.- Scott L E, Campbell J, Westerman L, Kestens L, Vojnov L, Kohastu L, et al. A meta-analysis of the performance of the Pima™ CD4 for point of care testing. *BMC Med.* 2015; 13: 168. doi: 10.1186/s12916-015-0396-2.