

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**LINFOCITOS T CD8 COMO MARCADOR EN LA
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON
INFECCIÓN POR VIH EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

MIGDALIA BEATRIZ REYES CALMO

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología de Adultos
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología de Adultos**

Abril 2018



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.083.2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): **Migdalia Beatriz Reyes Calmo**

Registro Académico No.: 100019933

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Infectología de Adultos**, el trabajo de TESIS **LINFOCITOS T CD8 COMO MARCADOR EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

Que fue asesorado: **Dra. Ana Johanna Samayoa Bran MSc.**

Y revisado por: **Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **abril 2018**

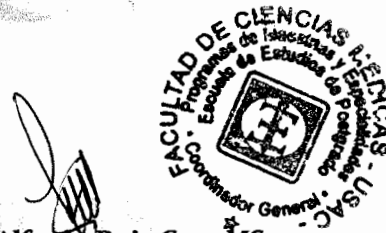
Guatemala, 9 de abril de 2018



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 10 de agosto de 2017

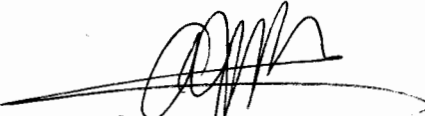
Doctora
Johanna Samayoa Bran.
DOCENTE RESPONSABLE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON.
ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA
Hospital Roosevelt
Presente

Estimada Dra. Samayoa:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **MIGDALIA BEATRIZ REYES CALMO** carne **100019933**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología, el cual se titula: **"LINFOCITOS T CD8 COMO MARCADOR EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL."**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **MIGDALIA BEATRIZ REYES CALMO**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dra. Johanna Samayoa Bran.
Asesora de Tesis

Dra. Ana Johanna Samayoa Bran
Médico Internista
Col. 10796

Guatemala, 10 de Agosto de 2017

Doctora
Johanna Samayoa Bran.
DOCENTE RESPONSABLE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON
ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA
Hospital Roosevelt
Presente

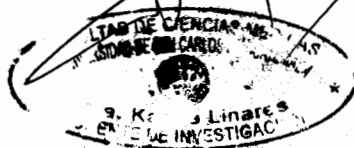
Estimada Dra. Samayoa:

Por este medio informo que he **REVISADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **MIGDALIA BEATRIZ REYES CALMO**, carne **100019933**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología, el cual se titula: "**LINFOCITOS T CD8 COMO MARCADOR EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.**"

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **MIGDALIA BEATRIZ REYES CALMO**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.
Revisora de Tesis



A: Dra. Ana Johanna Samayoa Bran, MSc.
Docente responsable
Escuela de Estudios de Postgrado

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 28 de septiembre 2017

Fecha de dictamen: 4 de Octubre de 2017

Asunto: Revisión de Informe final de:

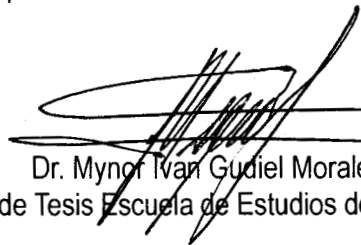
MIGDALIA BEATRIZ REYES CALMO

Título:

LINFOCITOS T CD8 MARCADOR EN LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD EN
PACIENTES CON INFECCION POR VIH TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Sugerencias de la revisión:

- Autorizar examen privado.


Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado



INDICE DE CONTENIDOS

| | PÀGINA |
|---------------------------------|--------|
| RESUMEN | i |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. ANTECEDENTES | 3 |
| III. OBJETIVOS | 31 |
| IV. MATERIALES Y METODOS | 32 |
| V. RESULTADOS | 38 |
| VI. DISCUSION Y ANALISIS | 49 |
| VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 53 |
| VIII. ANEXOS | 57 |

INDICE DE TABLAS

| | PAGINA |
|---------|--------|
| TABLA 1 | 38 |
| TABLA 2 | 48 |
| TABLA 3 | 48 |

INDICE DE GRAFICAS

| | PAGINA |
|------------|--------|
| GRAFICA 1 | 39 |
| GRAFICA 2 | 39 |
| GRAFICA 3 | 40 |
| GRAFICA 4 | 40 |
| GRAFICA 5 | 41 |
| GRAFICA 6 | 41 |
| GRAFICA 7 | 42 |
| GRAFICA 8 | 43 |
| GRAFICA 9 | 43 |
| GRAFICA 10 | 44 |
| GRAFICA 11 | 44 |
| GRAFICA 12 | 45 |
| GRAFICA 13 | 46 |
| GRAFICA 14 | 46 |
| GRAFICA 15 | 47 |

RESUMEN

El virus del VIH, es un retrovirus infecta varias estirpes celulares incluidas células protagonistas en la regulación y función del sistema inmune como los linfocitos T, macrófagos y células dendríticas, siendo los linfocitos T los que conllevan el papel principal en el desarrollo de la infección. Los linfocitos T humanos pueden dividirse funcionalmente en células que proveen cooperación a otras células del sistema inmune y células que median actividad citotóxica, las cooperadoras expresan el antígeno CD4 y las citotóxicas el CD8, éstas tienen la función biológica de interactuar con la estructura molecular del complejo mayor de histocompatibilidad clase II y I respectivamente, proceso que es vital durante la presentación antigénica y la activación del sistema inmune. (2), EL hallazgo distintivo de la enfermedad por el virus del VIH sin tratamiento es la pérdida progresiva de los CD4, por diversos factores como lo son la inflamación crónica y generalizada, lo cual lleva a la pérdida del control inmunológico del paciente. (4)

OBJETIVO. Determinar la actividad de los linfocitos CD8 como marcador de progresión de enfermedad en el paciente VIH positivo bajo terapia ARV en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, durante enero del 2001 a diciembre del 2009.

METODOLOGIA. Estudio retrospectivo descriptivo de la cohorte de pacientes con Dx de VIH, que se encuentran en tratamiento ARV en la Clínica de Enfermedades Infecciosas, se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 14 años, con IOD, se llevó a cabo mediante revisión de expedientes clínicos, evaluando el seguimiento durante 5 años, los datos se trasladaron a la boleta de recolección de datos y a una base Excel para su tabulación adecuada y análisis estadístico, se utilizó panel data analysis para evaluar la relación con Infecciones Oportunistas Diseminadas, valores $p \leq 0.05$ se consideraron estadísticamente significativas

RESULTADOS. De 1942 pacientes a estudio, hay predominio de sexo masculino que equivale a 65 % del total de la población, 80 % se encuentran en rango de 15 a 45 años de edad, 9 % tienen conducta tanto bisexual como homosexual, 17 % son analfabetas, 21 % amas de casa y 10% agricultores, los niveles de CD4 y relación CD4/CD8 se incrementan a partir de los 6 meses de tratamiento, con importante descenso de CV y cierta tendencia a la disminución en niveles de CD8 a partir de 6 meses de terapia, sin que sea estadísticamente significativo, los pacientes con IOD tienen una respuesta más lenta, al observar la evolución en el tiempo de valores de CD8 y CD4/CD8 en relación a pacientes con y sin IOD, no hay diferencia en los rangos de linfocitos T CD8 en esta población.

CONCLUSIONES. Los pacientes con Tx. ARV presentaron mejoría clínica y descenso en los niveles de T CD8, esto como respuesta adecuada al tratamiento, por lo que no fue posible determinar la actividad de CD8 como marcador de progresión de la enfermedad, además se observó que no existe diferencia en cuanto a la evolución de linfocitos T CD8 independientemente si los pacientes presentaban o no Infecciones Oportunistas.

Palabras Clave: Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, Linfocitos T CD8, Tratamiento Antirretroviral.

I. INTRODUCCION

La activación inmune observada en la infección por VIH no sólo se refleja con la disminución de células CD4⁺, sino también en el incremento de células CD8⁺(15). Es considerado un marcador de progresión de enfermedad se ha observado que cada vez que se produce una disminución de 100 células en el recuento de células CD8⁺, el riesgo de muerte se eleva en 16% (16,17), actualmente se le propone como uno de los marcadores más sensibles de activación inmune, indicando alto porcentaje de replicación viral y permite identificar aquellos individuos con mayor riesgo de progresión y es de gran utilidad para monitorear la respuesta a la terapia antirretroviral(22,23)

En la infección por VIH se altera la producción de citoquinas, la activación celular inmune lleva al incremento en la producción de éstas, tanto el IFN como factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y contribuyen a la patogénesis de esta enfermedad. En fase avanzada se ha observado el incremento TNF, IFN e interleuquina-6 (IL-6), lo que conlleva al desarrollo de IOD en este grupo de pacientes. En cuanto a IL-2, tiene importancia por el hecho que activa a células T y al activarlas amplifica la replicación del VIH

En caso de neoplasias, el incremento en la producción de citoquinas, parece ser un factor favorecedor en el desarrollo del sarcoma de Kaposi y el linfoma de células B. Se ha reportado que IL-6 y la oncostatina M son factores de crecimiento autocrino para las células del sarcoma de Kaposi y la IL-4 y CD23 soluble se encuentran en relación con el linfoma de células B (15)

Estudios realizados en 3 cohortes de pacientes en la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt sobre la evolución de la carga viral, conteo de CD4 e infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos con tratamiento Antirretroviral nos indican que con el transcurso del tiempo se ha observado un dato que resulta interesante debido a que la literatura nos indica que con un conteo de CD4 por arriba de 200 células/mm son menos frecuentes el desarrollo de cualquiera de las infecciones oportunistas que afectan a los pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, y es un signo de respuesta adecuada al tratamiento antirretroviral administrado, así mismo se pudo observar que más del 60% de pacientes presentaban cargas virales indetectables después de 6 meses de tratamiento antirretroviral, sin embargo a pesar de estos datos que resultan bastante alentadores, un 7.66% de pacientes desarrollaron tuberculosis pulmonar y 7.66% desarrollaron tuberculosis extrapulmonar en el primer año con tratamiento antirretroviral, siendo las infecciones oportunistas que se presentaron en mayor frecuencia.

La tuberculosis pulmonar representa el 10.41% de todas las infecciones oportunistas y la tuberculosis extrapulmonar representa 10.59 de todas las infecciones oportunistas que desarrollaron los pacientes en el primer año de tratamiento antirretroviral, de la misma manera un 5.84% de pacientes desarrollaron Histoplasmosis, 3.85% de pacientes desarrollaron Toxoplasmosis, y Neoplasias, que no son propiamente Infecciones Oportunistas, presentándose hasta en un 2.5% de casos en la población global, siendo el Cáncer Cervical (80% de todas las neoplasias) el más frecuentes en la población.

Esto a pesar del uso de tratamiento antirretroviral prolongado en éste grupo de pacientes es por ello que los esfuerzos hoy en día se centran en la búsqueda de otros factores que pueden influir en la progresión de la enfermedad.

En la actualidad se considera que las células T CD8 tienen una participación importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad, estudios recientes nos indican que las células CD8 que expresan CD57 en la infección por VIH y la persistencia de activación de los CD8 y la relación inversa de CD8 y CD4 es un marcador de progresión de la enfermedad y como predictores de la recuperación de células CD4, por lo que es de suma importancia valorar la activación de las células CD8 en la cohorte de pacientes de la Clínica de Enfermedades Infecciosas durante la terapia ARV, así como asociarla a factores demográficos, presencia de infecciones oportunistas, y en base a ellos establecer los pacientes con mayor riesgo de progresión aún bajo terapia ARV.

En este estudio se observó dentro de las características demográficas que predominó el sexo masculino, la distribución por edades fue amplia como lo descrito en la literatura, alrededor del 50 % de la población cursaron solo el nivel primario, los niveles de CD4 y relación CD4/CD8 se aumentaron a partir de los 6 meses de Tx, entre tanto que los niveles de CD8 empezaron a descender, al observar la evolución en el tiempo de niveles de CD8 y relación CD4/CD8 tanto en pacientes con IOD y sin ellas, no existe diferencia en estos niveles.

II. ANTECEDENTES

La infección por VIH, actualmente se define como una pandemia que ha llegado a cobrar la vida de más de 25 millones de personas afectadas por el virus de Inmunodeficiencia Humana.

Entre los datos más recientes, la Organización Mundial de la Salud reportó que a finales de 2010 había 34 millones de personas infectadas por el VIH en todo el mundo (16), que al compararlo con el dato que ofrece la Asamblea Especial de las Naciones Unidas sobre SIDA (por sus siglas en inglés UNGASS), reportan que a finales del año 2007 habían 33,2 millones de individuos viviendo con la infección por VIH en todo el mundo, y son datos que siguen creciendo, siendo el continente más afectado, África.

A nivel mundial, se estima que en 2012 las personas que vivían con el VIH eran 35,3 (32,2-38,8) millones, lo que representa un aumento en comparación con años anteriores, ya que más personas reciben tratamiento antirretroviral que puede salvar vidas. Se notificaron 2,3 (1,9–2,7) millones de nuevas infecciones por el VIH a nivel mundial, lo que representa una disminución de 33 % en comparación con 3,4 (3,1–3,7) millones en 2001. Al mismo tiempo, el número de muertes por sida de 2,3 (2,1–2,6) millones en 2005 a 1,6 (1,4–1,9) millones en 2012 (37).

En Guatemala, varias instituciones públicas como privadas, ofrecen atención integral al paciente con infección por el VIH, entre ellas, la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt, reporta, desde sus inicios hasta abril del 2005, un recuento de 3,985 pacientes con VIH(1), la clínica estima que cada año aumentan entre 147 a 324 casos por año.

La vigilancia pasiva de los casos VIH identifica 2,281 nuevos casos en el año 2011; con una Prevalencia de 15,04X100000 habitantes, en Guatemala Central, Quetzaltenango, Escuintla e Izabal son las aéreas con mayor número de casos, los hombres son los más afectados(55%, relación 1,2 con el sexo femenino)

Las tasas más altas para el año 2011 por departamento fueron Quetzaltenango (6,5 x 10.000 hab.), Izabal (4,1 X10.000 hab.)y Escuintla (2,5 X10.000 hab.)

Se detectaron el 85% de los casos en todo el país, los distritos y áreas de salud identifican únicamente el 15% de los nuevos casos, con una media de 78 nuevos

Casos por cada área de salud (Rango 8 a 538 casos)

En la clínica de enfermedades infecciosas, parte del servicio en la atención integral que se ofrece, es el seguimiento de la evolución de la infección en cada paciente, este seguimiento se realiza a través de conteos de CD4+ y cargas virales en muestras sanguíneas, cada 6 meses, con el fin de identificar a aquellos pacientes que necesitan realizar cambios en su terapéutica.

Como parte de la evolución natural de la enfermedad, la infección por VIH se caracteriza por la presencia de infecciones oportunistas, que es un indicador reconocido por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (por sus siglas en inglés CDC) de fallo clínico. El análisis de estas características de los pacientes que se encuentran bajo algún esquema de tratamiento antirretroviral, son esenciales en la toma de decisiones y el pronóstico de la enfermedad del paciente con infección por VIH.

Parte de la historia del tratamiento antirretroviral en Guatemala, está marcada por el patrocinador de estos tratamientos en Guatemala, teniendo tres principales cohortes, con tres diferentes patrocinadores de tratamiento antirretroviral.

El principal interés del presente estudio, consiste en que los resultados sean parte, junto con otros estudios, de una evaluación retrospectiva de estas 3 cohortes de tratamiento y su impacto en la evolución en el conteo de CD4+, carga viral y en la presencia de infecciones oportunistas como también neoplasias, y que sea base para el inicio de nuevos estudios.

Estudios realizados en 3 cohortes de pacientes en la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt sobre la evolución de la carga viral, conteo de CD4 e infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos con tratamiento Antirretroviral nos indican que con el transcurso del tiempo se ha observado un dato que resulta interesante debido a que la literatura nos indica que con un conteo de CD4 por arriba de 200 células/mm son menos frecuentes el desarrollo de cualquiera de las infecciones oportunistas que afectan a los pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, y es un signo de respuesta adecuada al tratamiento antirretroviral administrado, así mismo se pudo observar que más del 60% de pacientes presentaban cargas virales indetectables después de 6 meses de tratamiento antirretroviral, sin embargo a pesar de

estos datos que resultan bastante alentador es un 7.66% de pacientes desarrollaron tuberculosis pulmonar y 7.66% desarrollaron tuberculosis extrapulmonar en el primer año con tratamiento antirretroviral, siendo las infecciones oportunistas que se presentaron en mayor frecuencia.

La tuberculosis pulmonar representa el 10.41% de todas las infecciones oportunistas y la tuberculosis extrapulmonar representa 10.59 de todas las infecciones oportunistas que desarrollaron los pacientes en el primer año de tratamiento antirretroviral, de la misma manera un 5.84% de pacientes desarrollaron Histoplasmosis, 3.85% de pacientes desarrollaron Toxoplasmosis, y neoplasias, que no son propiamente Infecciones oportunistas, presentándose hasta en un 2.5% de casos en la población global, siendo el Cáncer Cervical (80% de todas las neoplasias) el más frecuentes en la población.

HISTORIA DEL VIH

El SIDA fue identificado por primera vez en Estados Unidos en el verano de 1981, cuando la CDC de Estados Unidos reportaron la aparición de casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes denominado *P. carinii*) en cinco varones homosexuales previamente sanos en Los Ángeles y casos de sarcoma de Kaposi con o sin neumonía por *P. jirovecii* en 26 varones homosexuales previamente sanos en Nueva York y Los Ángeles(2). La mayoría de estos pacientes eran hombres homosexuales sexualmente activos, muchos de los cuales también sufrían de otras enfermedades crónicas que más tarde se identificaron como infecciones oportunistas. En pocos meses, la enfermedad comenzó a describirse en varones y mujeres adictos a drogas por vía parenteral e inmediatamente después en receptores de transfusiones sanguíneas y hemofílicos. Cuando se fue conociendo el modelo epidemiológico de la enfermedad, quedó claro que el agente etiológico más probable de la epidemia era un microorganismo transmisible por contacto sexual (con el mismo sexo o el sexo opuesto) y por la sangre y sus hemoderivados (2).

En 1984, dos científicos franceses, Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier del Instituto Pasteur, aislaron el virus de sida y lo purificaron. El Dr. Robert Gallo, estadounidense, pidió muestras al laboratorio francés, y adelantándose a los franceses

lanzó la noticia de que había descubierto el virus y que había realizado la primera prueba de detección y los primeros anticuerpos para combatir a la enfermedad. Después de diversas controversias legales, se decidió compartir patentes, pero el descubrimiento se le atribuyó a los dos investigadores originales que aislaron el virus, y solo a ellos dos se les concedió el Premio Nobel conjunto, junto a otro investigador en el 2008, reconociéndolos como auténticos descubridores del virus, aceptándose que Robert Gallo se aprovechó del material de otros investigadores para realizar todas sus observaciones (3). En 1986 el virus fue denominado VIH (virus de inmunodeficiencia humana).

Aunque en un principio el sida se expandió más de prisa a través de las comunidades homosexuales, y que la mayoría de los que padecían la enfermedad en Occidente eran homosexuales, esto se debía, en parte, a que en esos tiempos no era común el uso del condón entre homosexuales, por considerarse que éste era sólo un método anticonceptivo. Por otro lado, la difusión del mismo en África fue principalmente por vía heterosexual (2).

CARACTERISTICAS GENERALES DEL VIH

El VIH, que pertenece a la familia de los retrovirus humanos (Retroviridae) dentro de la subfamilia lentivirus. Los cuatro retrovirus humanos reconocidos pertenecen a dos grupos distintos: los virus linfotrópicos de células T humanas I y II, y los virus de la inmunodeficiencia humana, VIH-I y VIH-II., que tienen efectos citopáticos directos e indirectos (7). La causa más frecuente de enfermedad por el VIH en todo el mundo, y ciertamente en Estados Unidos, es el VIH-1(8), que comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica. El virus VIH-2 se identificó primero en 1986 en sujetos de África occidental y durante un tiempo permaneció confinado a dicha región (2).

Los retrovirus poseen un ciclo exclusivo de replicación mediante el cual la información genética se codifica en el ARN en vez de en el ADN. Los retrovirus contienen una polimerasa de ADN dependiente de ARN que dirige la síntesis, en forma de ADN, del genoma del virus después de infectar una célula hospedadora (6). La designación *retrovirus* denota que la información en forma de ARN se transcribe a ADN en la célula hospedadora, una secuencia que ha contradicho el dogma central de la biología molecular; que la información se transmite unidireccionalmente desde el ADN al ARN y de éste a la proteína(3).

Los retrovirus son virus de ARN aproximadamente esféricos, dotados de envoltura y con un diámetro comprendido entre 80 y 120 nm. La envoltura contiene glicoproteínas víricas y se adquiere por gemación a través de la membrana plasmática.

La envoltura rodea una cápside que contiene dos copias del genoma de ARN de cadena positiva dentro de un centro vírico denso a los electrones. El virión también contiene entre 10 y 50 copias de las enzimas transcriptasa inversa e integrasa y dos ARN celulares de transferencia (ARNt) que emparejan sus bases con cada copia del genoma para ser usados como cebadores por la transcriptasa inversa (6). La morfología del centro vírico varía en los distintos virus, lo que se utiliza para clasificar los retrovirus. El centro vírico del virión del VIH remeda un cono truncado (2).

El genoma del retrovirus tiene una cabeza en el extremo 5' y una cola glicosilada en el extremo 3'. A pesar de que el genoma se asemeja a un ARN mensajero (ARNm), no es infeccioso por sí solo, debido a que no codifica ninguna polimerasa que pueda generar directamente otras moléculas de ARNm (2)

El genoma de los retrovirus se compone por 3 genes codificadores (2): *gag* (antígeno específico de grupo, proteína del núcleo), *pol*(polimerasa de ADN dependiente de ARN) y *env* (envoltura o cubierta).

El gen *gag* codifica una poliproteína precursora que es escindida para formar de tres a cinco proteínas de la cápside; una fracción de las proteínas precursoras Gag contiene también una proteasa encargada de escindir las poliproteínas Gag y Pol (3).

El gen *pol* codifica tres proteínas: la transcriptasa inversa, la integrasa, y la proteasa. La transcriptasa inversa funciona copiando el ARN del virus en ADN províricobicatenario, que se une al ADN de la célula hospedadora por la acción de la integrasa (3).

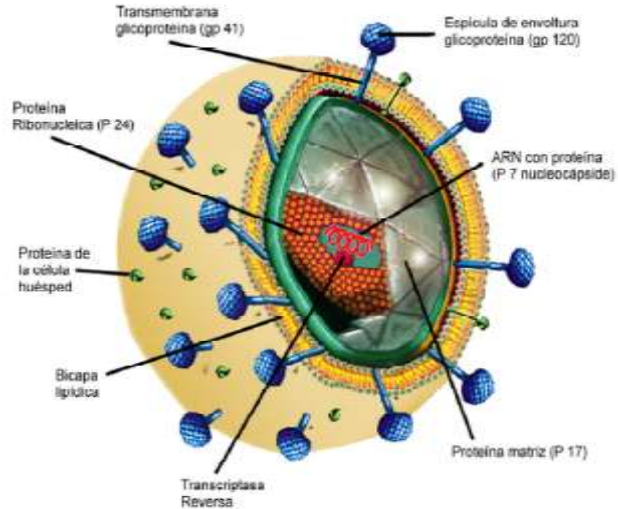
El gen *env* codifica las glicoproteínas de la cubierta: una proteína que se une a los receptores específicos de la superficie y determina qué tipos de célula pueden infectarse y una proteína transmembrana de menor tamaño que ancla el complejo a la cubierta (3).

Los lentivirus en general, y los VIH-1 y 2 en particular, contienen un genoma de mayor tamaño que el de los restantes retrovirus patógenos; comprenden una región no traducida entre *pol* y *env* que codifica porciones de varias proteínas, variando según el marco de lectura en el que se acorta y empalma el ARNm (3).

La proteína Rev regula el corte y empalme del ARN, el transporte del ARN o ambos a la vez. La proteína Nef parece ejercer una regulación negativa sobre los CD4, el receptor celular del VIH, alterar las vías de activación de la célula T del hospedador y potenciar la infecciosidad del virus. La proteína Vif es necesaria para el ensamblaje adecuado del núcleo en muchos tipos de células; sin Vif el ADN del provirus no se produce de forma eficiente en estas células infectadas(2).

Los lentivirus son capaces de infectar células que no se dividen, en gran medida debido a los efectos mediados por Vpr. La Vpr facilita el transporte del provirus al interior del núcleo y puede inducir otras alteraciones celulares, como la detención en la fase de crecimiento G2 y la diferenciación de algunas células diana. La Vpu promueve la degradación de CD4 en el retículo endoplásmico y estimula la liberación de los viriones desde la célula infectada (3).

Al microscopio electrónico revela que el virión del VIH es una estructura icosaédrica provista de numerosas proyecciones externas formadas por las dos proteínas principales de cubierta, la gp120 externa y la gp41 transmembrana. El virión produce yemas a partir de la superficie de la célula infectada y se incorpora a distintas proteínas del hospedador, entre las que se encuentran los antígenos del complejo mayor e histocompatibilidad mayor de clase I y II existentes en la capa lipídica (2).



CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH

El VIH es un virus ARN cuya característica esencial es la transcripción inversa de su ARN genómico a ADN gracias a la actividad de la enzima transcriptasa inversa. El ciclo vital del VIH comienza con la unión de alta afinidad de la proteína gp120, a su receptor en la superficie de la célula hospedadora, la molécula CD4, que se encuentra de manera predominante en una sub-población de linfocitos T encargada de la función colaboradora o inductora en el sistema inmunitario. Esta molécula también se expresa sobre la superficie de los macrófagos/monocitos y de las células dendríticas y de Langerhans. Una vez que la gp120 se fija a la molécula, experimenta un cambio de configuración que facilita su fijación a uno de los correceptores. Los dos correceptores principales para el VIH-1 son el CCR5 y CXCR4. Ambos receptores pertenecen a la familia de siete receptores celulares acoplados con proteína G de dominio transmembrana y el empleo de un receptor, el otro, o ambos, por el virus para internarse en la célula es un factor determinante de primera importancia del tropismo celular del virus. Ciertas células dendríticas expresan una diversidad de receptores de lectina del tipo C sobre su superficie, uno de ellos llamado DC-SIGN, que se fija con gran afinidad a la proteína de cubierta gp120 del VIH, lo que permite a la célula dendrítica facilitar la fijación del virus a la célula T CD4+ en el momento en que se unen entre sí las células de ambos tipos (2). Después de la unión de la envoltura proteínica a la molécula CD4 asociada con los cambios conformacionales, ocurre la fusión con la membrana de las células del hospedador a través de una nueva exposición de la molécula gp41, la cual penetra la

membrana plasmática de la célula afectada y después se enrolla en sí misma para mantener unidos el virión y la célula afectada. Después de la fusión se libera el complejo preintegración, compuesto por RNA vírico y las enzimas víricas que rodean la cubierta proteínica de la cápside en el citoplasma de la célula afectada (2).

Conforme el complejo de preintegración atraviesa el citoplasma para alcanzar el núcleo, la enzima transcriptasa inversa cataliza la transcripción inversa del ADN genómico en ADN y la cubierta proteínica se abre para liberar el ADN del VIH de doble hebra. En este punto del ciclo de replicación, el genoma vírico es vulnerable a los factores celulares que pueden bloquear la progresión de la infección. Se han descrito las proteínas APOBEC, que se unen a las transcriptasas inversas recientes y producen desanimación de la citidina vírica, lo que causa hipermutación del genoma de VIH. A pesar de esto, el VIH ha desarrollado una estrategia poderosa para auto protegerse de éstas y la proteína vírica VIF actúa sobre la degradación proteosómica de las mismas (2).

Con la activación de la célula, el ADN vírico tiene acceso a los poros nucleares y se exporta del citoplasma al núcleo, donde se integra a los cromosomas de la célula hospedadora por acción de otra enzima vírica codificada, la *integrasa*. El provirus de VIH (ADN) se integra en forma selectiva al ADN nuclear en forma preferencial en los cinturones de los genes activos y en puntos regionales. El provirus puede permanecer inactivo desde el punto de vista de la transcripción (latente) o bien manifestarse con grados variables de expresión genética, hasta la producción activa del virus (2).

La activación celular desempeña un papel importante en el ciclo vital del VIH y resulta esencial para la patogenicidad de la enfermedad por este virus. Tras la unión inicial y la interiorización de los viriones en la célula blanco, los intermediarios del ADN procedentes de una transcripción inversa incompleta son lábiles en las células en reposo y no se integran con eficacia en el genoma de la célula hospedadora, a menos que se produzca una activación celular poco después de la infección. Además, para la iniciación de la transcripción del ADN provírico integrado en el ADN genómico o en el mRNA, es preciso que la célula hospedadora esté activada. Este último proceso puede no estar necesariamente relacionado con la expresión franca de los marcadores clásicos de activación de la superficie celular. A este respecto, la activación de la expresión del VIH desde el estado latente depende de la interacción de diversos factores celulares y víricos.

Tras la transcripción, el mRNA del VIH es traducido a proteínas que sufren modificaciones mediante glucosilación, fosforilación, y escisión (2). La partícula vírica se forma por el ensamblaje de las proteínas, las enzimas y el ARN genómico del VIH en la membrana plasmática de la célula. Se produce la salida de la progenie de viriones a través de la membrana celular, donde el núcleo adquiere su cubierta externa. La proteasa codificada por el virus cataliza entonces la escisión del precursor gag-pol para dar lugar al virión maduro. El progreso por el ciclo de replicación del virus está influido de manera profunda por diversos productos génicos reguladores víricos. De manera semejante, cada punto en el ciclo de replicación del virus es un blanco real o potencial para la intervención terapéutica (2).

La enfermedad causada por el VIH es la profunda inmunodeficiencia, que se deriva sobre todo de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo, de la subpoblación de linfocitos T colaboradoras. Estas células se caracterizan por tener en su superficie la molécula CD4, que como ya se describió con anterioridad es el principal receptor celular del VIH (2).

Se han descrito varios mecanismos que ocasionan la disfunción inmunitaria de las células T CD4+ y la reducción en el número de las mismas; éstos incluyen infección directa y destrucción de dichas células por VIH y la eliminación de células infectadas por el sistema inmunitario, así como los efectos indirectos, como el agotamiento inmunitario por la activación celular aberrante y la activación de la muerte celular inducida. Algunas manifestaciones del SIDA, como el sarcoma de Kaposi y los trastornos neurológicos, no pueden explicarse del todo por los efectos inmunodepresores del VIH, ya que estas complicaciones pueden aparecer antes de que se desarrolle un deterioro inmunitario grave (2).

Los efectos patógenos del virus y los fenómenos inmunopatogénicos que se producen durante la evolución del SIDA, se combinan de una forma compleja desde el momento de la infección inicial hasta el desarrollo de un estadio avanzado de la enfermedad (3).

Los virus han evolucionado numerosos mecanismos para evadir el sistema inmune del huésped y una de las estrategias desarrolladas por el VIH es activar programas apoptóticos que destruyen efectores inmunes. No sólo el genoma del VIH codifican proteínas pro-apoptóticas, que matan ambos linfocitos

infectados y no infectados a través de cualquiera de los miembros de la familia del factor de necrosis tumoral o la vía mitocondrial, sino que también crea un estado de activación inmune crónica que es responsable de la exacerbación de los mecanismos fisiológicos de la delección clonal.

El VIH infecta a las células del sistema inmune; tal infección se caracteriza por la pérdida gradual de las células T CD4+ y una deficiencia inmune progresiva que conduce a infecciones oportunistas y por último la muerte. Poco después se informó de este síndrome, quedó claro que la proteína de la envoltura del VIH (Env) podría unirse al receptor CD4, que el VIH podría replicarse en células T CD4 +humanas in vitro y matarlos, y que el número de células T CD4 +circulantes disminuyó cuando la enfermedad progresó. Como ayudante de células T maduras CD4 +(TH)son efectores clave de la inmunidad anti-virus, asociadas con el VIH resultados de inmunodeficiencia de la eliminación directa mediada por virus de células CD4 +. Sin embargo, esta suposición ha demostrado ser demasiado simplista a la luz de los recientes avances en nuestra comprensión de los mecanismos de a impulsada por el VIH homeostasis de las células TCD4+. De hecho, varias hipótesis no exclusivas se han sugerido para explicar la pérdida de células T CD4+en la enfermedad del VIH; Estos incluyen la alteración de la producción de células T por el tim, de las células T específicas del virus a los tejidos linfoides, la proliferación homeostásica alterada de células T CD4+ y aumento de la muerte celular por apoptosis inducida por el VIH. Aunque nuestra comprensión de la homeostasis de las células CD4+de células T es todavía incompleta y controversial, el aumento de la evidencia apunta a impulsar por el VIH apoptosis de linfocitos como un contribuyente importante a la destrucción del sistema inmune.

Debido a la expresión persistente de partículas de virus, resultantes de infección por VIH en altas tasas de rotación de las células T, que conduce a aumento de la proliferación de células T que está fisiológicamente controlado por aumento de la apoptosis. Además, el VIH ha desarrollado estrategias para desencadenar la maquinaria apoptótica en células tanto infectadas y no infectadas, induciendo de ese modo la destrucción de los efectos del sistema inmune. Otras estrategias son utilizados por el VIH para escapar de ataque inmune, incluyendo mutaciones rápidas, derramamiento de antígenos, regulación de moléculas de MHC, uso de co-receptor y la destrucción células CD4 y CD8 +linfocitos T citotóxicos(CTL).

Cuando el VIH se introduce en el huésped, que migra en ganglios linfáticos de drenaje, donde se inducen (a) las respuestas inmunes específicas para el VIH. Infección por el virus de los ganglios linfáticos atrae a las células específicas del VIH CD4 + y CD8 +, que proliferan y maduran en los efectores específicos. Algunos de estos efectores secuestrados morirán por apoptosis en los ganglios linfáticos.

La compensación por el agotamiento de linfocitos periféricos podría ser asegurada por el timo, que apoya la diferenciación de células T de precursores de células T tímicas, que se derivan de células progenitoras en la médula ósea. Después de su maduración, las células CD4 + o T CD8 + se liberan en la periferia. La proliferación homeostática periférica también puede compensar el agotamiento de células. Sin embargo, la producción de células T compensatoria podría verse afectada por la destrucción del VIH dependiente de progenitores en la médula ósea, el timo o la periferia.

Dinámica de células T durante la infección por VIH se han estudiado ampliamente en los últimos años, el uso de métodos in vivo para la proliferación de las células con bromodesoxiuridina (BrdU) y de uterados de glucosa. Debido a la carga de virus de alto persistente, la infección por VIH conduce a un aumento del recambio de las células tanto CD4 + y T CD8 + en individuos no tratados, que se reduce notablemente después de la iniciación de HAART. Se sugirió que este aumento en la tasa de proliferación causa agotamiento de la producción de linfocitos.

No está claro por qué el VIH induce una activación no específica de los linfocitos in vivo, pero varios factores podría contribuir a este, tales como la desregulación de la síntesis de citoquinas, que es en parte debido a la pérdida de células T CD4 +, y la capacidad de proteínas del VIH para activar los programas de transcripción que conducen a la activación de las células. En particular, la expresión in vitro de Env por los linfocitos periféricos recién aisladas induce la expresión de citocinas, quimiocinas, quinasas y factores nucleares que conducen a la activación de células sub-óptima, lo que puede facilitar la replicación del VIH. (36).

INFECCIÓN PRIMARIA Y VIREMIA INICIAL

Los fenómenos que se asocian con la infección primaria del VIH probablemente son esenciales para la evolución ulterior de la enfermedad. La diseminación temprana del virus en los órganos linfoides, en particular el tejido linfoide relacionado con el intestino (GALT) es un factor importante en el establecimiento de la infección crónica y persistente. La infección inicial de células susceptibles puede variar en cierta medida con la vía de infección. Los virus que penetran directamente al torrente sanguíneo a través de sangre o hemoderivados infectados probablemente se eliminan de la circulación a través del bazo y de otros órganos linfoides, donde se inician las infecciones focales primarias, seguida de diseminación amplia a través de otros tejidos linfoides, en particular GALT, lo que conduce a un brote de viremia (2).

Las células dendríticas expresan diversos tipos de receptores de lectina tipo C en su superficie, una de las cuales se denomina DC-SIGN la cual se une con gran afinidad a la proteína gp120 de VIH y puede retener partículas infecciosas por días. Es por eso que las células dendríticas pueden atrapar el VIH y mediar la infección de las células T CD4+. Estos mecanismos tal vez operan en seres humanos cuando el VIH penetra en forma local y se encuentra en las células dendríticas mucosas a través de la vagina, recto o uretra durante el coito mediante la porción proximal del aparato digestivo por la deglución de leche materna infectada o rara vez semen o líquidos vaginales (2).

En la infección primaria por VIH, la replicación del virus en las células T CD4+ intensifica la preparación o inicio de la respuesta inmunitaria específica contra VIH con un brote de viremia como consecuencia de la rápida replicación del virus en células susceptibles de órganos linfoides con la subsiguiente diseminación del virus al encéfalo y otros tejidos (2).

Los individuos que experimentan el “síndrome del VIH agudo”, que aparece en grados variables en cerca de 50% de los individuos con infección primaria, presentan una viremia intensa con mediciones de millones de copias de ARN de VIH/ml que dura varias semanas. Los síntomas se parecen a los de una mononucleosis aguda y guardan buena correlación con la existencia de la viremia. La mayoría de los pacientes tienen cierto grado de viremia durante la infección primaria, que favorece la diseminación del virus por el

tejido linfoide, aunque estén asintomáticos o no recuerden haber sufrido síntomas. Parece que el grado inicial de la viremia en la infección primaria por el VIH no determina necesariamente la velocidad de progresión de la enfermedad (2)

La interacción entre el VIH y el organismo es enormemente compleja y no conocida perfectamente a nivel de los mecanismos inmunopatogénicos de la infección. El VIH ocasiona cuanto menos un cuadro paradójico ya que junto a la destrucción masiva y mantenida de linfocitos CD4 ocasiona fenómenos de activación linfocitaria (activación de linfocitos B, de linfocitos CD8+, producción anormal de mediadores solubles) en todos los estadios evolutivos de la infección.

El VIH infecta fundamentalmente las células T CD4 que son esenciales en la respuesta inmunitaria y además presenta estrategias de escape que actúan con gran eficacia como se describe: la variabilidad genética, latencia-reactivación, existencia en santuarios-reservorios (4).

Se sabe que la destrucción de los linfocitos no explica de un modo satisfactorio la inmunodeficiencia que se plantea desde los momentos iniciales de la enfermedad y aunque la presencia de fenómenos de apoptosis, de interferencia en la presentación de antígenos, de activación linfoide por productos del virus o la producción anormal de citoquinas son otros mecanismos que pueden contribuir al deterioro (2). En la actualidad se desconoce la totalidad de los mecanismos inmunopatogénicos que conducen a la inmunodeficiencia severa del SIDA.

REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE LINFOCITOS CD4

El sello distintivo del VIH es un defecto en la inmunidad mediada por células, característicamente relacionada con una reducción en el número y función de los linfocitos T CD4. Éstos se encuentran separados desde el punto de vista funcional en subgrupos T_H1 que producen interferón- γ (IFN γ) e IL-2, y el subgrupo T_H2 el cual produce IL-4, IL-6 e IL-10. En la infección avanzada por VIH, el número de células del subgrupo T_H1 se reduce en forma notable (4).

El número de células CD4 varía en gran medida en todas las etapas clínicas de la infección por VIH: en ocasiones, individuos asintomáticos tienen cantidades muy bajas, en tanto que rara vez las cifras son normales en los individuos con VIH (15). La cantidad de células CD4 tiene valor pronóstico: el riesgo de progresión a SIDA en un intervalo dado de tiempo se incrementa conforme se reduce el recuento de células CD4. La cuantificación de los linfocitos CD4, puede proporcionar una guía para el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas y neoplasias en un individuo, tema que se discute más adelante.

La proporción de células CD4:CD8 invariablemente se invierte como consecuencia de la reducción en el número de linfocitos CD4 (5). Sin embargo, diversos trastornos, incluyendo la infección por Virus de Epstein-Bar, virus de la Hepatitis B y citomegalovirus, pueden causar inversión de la proporción CD4:CD8 debido principalmente a incremento en el subgrupo CD8. Así, esta proporción no es de utilidad diagnóstica (2).

RESPUESTAS PROLIFERATIVAS DE CÉLULAS T

Las respuestas proliferativas normales de los linfocitos T CD4 a antígenos solubles (p. ej., toxoide tetánico) y mitógenos (p. ej., fitohemaglutinina) están deteriorados en los individuos infectados con VIH, en especial en aquellos con SIDA(4). Esta anomalía puede deberse a la pérdida selectiva de un subgrupo de linfocitos CD4, la presentación defectuosa de un antígeno por los monocitos-macrófagos o una supresión viral directa de la función de los linfocitos CD4. A diferencia de los individuos que experimentan progresión de la infección por VIH, aquellos con enfermedad no progresiva a largo plazo con frecuencia tienen actividad proliferativa CD4 específica contra VIH(4). Las respuestas a los mitógenos tienden a variar en los individuos infectados con VIH, y se afectan con menor intensidad que las respuestas a antígenos. Estas últimas requieren la interacción de las moléculas CD4 en la superficie del linfocito con las moléculas MHC clase II, lo que no sucede de manera estricta en las respuestas a los mitógenos. La glicoproteína gp120 de la cubierta de VIH se une a la molécula CD4 y su presencia puede interferir con la interacción con la molécula MHC (por sus siglas en inglés: complejo mayor de histocompatibilidad) clase II, lo cual explica por qué las respuestas a los mitógenos se encuentran menos alteradas que las respuestas a los antígenos (4).

RESPUESTAS DE LOS LINFOCITOS CITOTÓXICOS

Las células infectadas con VIH proporcionan un objetivo para la lisis de diversos tipos de células citotóxicas, incluyendo linfocitos citotóxicos restringidos por MHC, células asesinas naturales no restringidas por MHC, y células activadas por linfocinas. Las respuestas de los linfocitos T citotóxicos (CD8 o CD4) y la actividad de las células asesinas naturales están presentes pero son cuantitativamente defectuosas en las células provenientes de individuos infectados con VIH en etapas tardías de la infección (4). Los individuos infectados con VIH que no muestran progresión a largo plazo tienen con frecuencia cifras elevadas de precursores de Linfocitos T específicos contra VIH con una amplia especificidad, lo cual incluye identificación de las proteínas centrales de VIH, en comparación con las respuestas de Linfocitos T en individuos que muestran progresión de la enfermedad. La progresión de la enfermedad por VIH puede deberse a mutación en los epitopos de reconocimiento de los Linfocitos T, lo que produce “escape de mutantes” que evitan el control por los Linfocitos T(4). Si bien el número de células asesinas naturales es relativamente normal en comparación con la de los testigos no infectados, la unión de estas células a sus objetivos no se ve afectada, y su capacidad citotóxica se disminuye de manera moderada.

Las células CD8 citotóxicas destruyen a las células infectadas con el mismo tipo de MHC clase I que expresan proteínas de VIH (de la cubierta, centrales y algunas proteínas reguladoras). Además de esta vía citotóxica, los linfocitos CD8 pueden suprimir la replicación de VIH en los linfocitos CD4 a través de la producción de factores solubles (4).

RESPUESTAS DE LAS CÉLULAS B

La activación policlonal de las células b produce la hipergammaglobulinemia que con frecuencia se encuentra en individuos infectados con VIH, lo que ocasiona incrementos séricos de IgG e IgM. Esta secreción espontánea de inmunoglobulinas por las células B no siempre está presente. El suero de individuos infectados con VIH contiene concentraciones elevadas de anticuerpos que reaccionan con monómeros de las glicoproteínas de la cubierta del VIH, en especial gp120. Sin embargo, estos anticuerpos

reaccionan mal con las glicoproteínas originales de la cubierta que se presentan en la superficie del virión. Ha sido particularmente difícil neutralizar la infectividad de los principales VIH aislados(4). Se ha determinado que se afectan las respuestas proliferativas de las células para mitógenos específicos de éstas, que son independientes de células T. Pese a la depresión en la función de las células T cooperadoras y las anomalías de la inmunidad humoral, los individuos infectados con VIH en las etapas precoces de la infección a menudo presenta una respuesta apropiada de anticuerpos a las vacunas utilizadas comúnmente. Sin embargo, conforme progresa la enfermedad se observa reducción en la respuesta a las vacunas de hepatitis B, neumocócica y de influenza (4).

Han transcurrido casi 25 años, en los que la infección por HIV ha dejado de ser una condición fatal para convertirse en una enfermedad crónica que puede tratarse. Veinticinco años en los que el desarrollo de la terapia antirretroviral ha sido uno de los avances dramáticos en la historia de la medicina. Sin embargo para la vasta mayoría de las personas que viven con VIH/SIDA, la ART está aún a años luz mayoritariamente inaccesible en los países en desarrollo en los que el HIV continúa devastando familias, comunidades, familias comunidades y sociedades, especialmente las que son pobres y marginadas socialmente.

El síndrome viral agudo de la infección primaria por HIV muestra síntomas que con frecuencia se parecen a los de la mononucleosis. Estos aparecen en los días o semanas posteriores a la exposición al HIV. No obstante es probable que los signos clínicos y los síntomas no se presenten en todos los pacientes. Durante la infección aguda por HIV suele haber una viremia alta en plasma y una disminución notoria de células CD4. La cuenta de células CD4 posteriormente se eleva otra vez, normalmente hasta valores inferiores a los anteriores a la infección, posterior a lo que existe un periodo de latencia que puede durar 8 – 10 años o más, sin embargo el curso de la infección puede variar dramáticamente y en algunos casos la progresión a SIDA puede presentarse rápidamente.

MARCADORES DE PROGRESIÓN EN LA ENFERMEDAD POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

MARCADORES INESPECÍFICOS DE PROGRESIÓN

2 Microglobulina (2 M)

Es un polipéptido de bajo peso molecular, que forma la cadena de las moléculas de clase I del CMH, el cual se encuentra en la superficie de la mayoría de las células nucleadas. 2 M está presente en la mayoría de líquidos biológicos a bajas concentraciones y puede ser medido por ELISA, quimioluminiscencia o por RIA (radioinmunoensayo) competitivo. No es un marcador específico, pero sí relativamente sensible de activación inmune. Se encuentra elevado en enfermedades del colágeno, enfermedades linfoproliferativas y en insuficiencia renal. Su valor normal es de 0 a 2,5 mg/L en suero y de 5 a 154 ug/L en orina.

Neopterina

La neopterina (6-eritro-trihidropropilpterina) es un producto del catabolismo de GTP, que es producido por macrófagos y células B, al ser estimuladas con interferón gamma (INF). La neopterina se encuentra presente en orina y suero, y en este último su valor normal es de 2,3 a 9,5 nmol/L. Se utiliza HPLC (highpressureliquidchromatography) de fase reversa para determinar sus concentraciones en orina y radioinmunoensayo (RIA) para medirla en suero, plasma y LCR.

En los primeros trabajos realizados, la neopterina se encontró considerablemente elevada en pacientes con fenilcetonuria atípica. Valores elevados de neopterina indican recambio celular rápido y activación inmune, observándose elevada en diversos desórdenes inflamatorios e infecciosos, como infecciones bacterianas, virales y por hongos, meningoencefalitis aséptica, rechazo agudo de trasplante renal, en enfermedad de injerto vs. Huésped, y en enfermedades del colágeno. También se encuentra elevada en suero y orina de individuos asintomáticos infectados por VIH y en aquellos que presentan linfadenopatía generalizada persistente, por lo que representa un marcador temprano de VIH. Incluso se le considera un marcador de progresión, mejor que la 2-M pues predice la disminución de linfocitos T CD4+ con tres años de anticipación. Se ha observado que con valores de neopterina menores de 12 nmol/L sólo 8% de individuos infectados progresa a SIDA, pero con valores mayores de 20 nmol/L y recuento de células CD4+ menor de 250 cel/mm³; el 90% de estos pacientes progresa a SIDA en un lapso de tres años. También

la neopterinina es útil para evaluar la respuesta a la terapia antirretroviral, pues los valores de neopterinina disminuyen entre 4 a 8 semanas de iniciado el tratamiento (7 y 8).

IgG, IgM, IgA

En pacientes con SIDA, las anomalías funcionales de las células B incluyen activación policlonal, hipergamaglobulinemia, anticuerpos a títulos altos para varios patógenos y presencia de autoanticuerpos. Esta activación en parte se debe a que el antígeno gp-120 tiene actividad de superantígeno y puede inducir tempranamente activación policlonal.

Las concentraciones de inmunoglobulinas en suero también se incrementan en la infección asintomática por VIH. Anticuerpos específicos anti-p24 de tipo IgM se evidencian entre los 16 a 122 días de la seroconversión y anticuerpos específicos anti-VIH de tipo IgG, se incrementan entre los 18 a 144 días después de la seroconversión. En estadios tardíos de infección por VIH, las concentraciones de inmunoglobulinas IgG e IgM pueden disminuir, sin ningún significado pronóstico.

Niveles elevados de IgA reflejan respuesta inmune para VIH o para patógenos oportunistas o pérdida del control inmunorregulatorio para la producción de IgA. Esta inmunoglobulina es la única que se asocia a progresión de enfermedad (6).

Complejos-inmunes circulantes solubles (sCIC)

La respuesta humoral para la infección por el VIH resulta en la producción de altos niveles de sCIC conforme se va progresando al estadio de SIDA. Una de las formas de valorar esto es mediante inmunoensayo en fase sólida de captura para sCIC con anticuerpos monoclonales específicos para C1q, que capturan sCIC del suero(6,7). También se han utilizado ensayos de precipitación con polietilenglicol, encontrándose en la mayoría de pacientes VIH-1 seropositivos, sCIC del tipo IgG, y algunas veces de tipo IgA, IgM, C3 y/o antígeno p24(11). Según se ha observado en diferentes estudios es controversial considerar a los sCIC como indicadores de la progresión de la enfermedad (12-13).

Citoquinas

En la infección por VIH se altera la producción de citoquinas, y para evaluar estos cambios se usan tres tipos de pruebas. El primer tipo consiste en medir los niveles de citoquinas circulantes en el suero y plasma, el segundo mide el incremento de la expresión génica en células mononucleares de la sangre periférica o de subpoblaciones linfoides. El tercer tipo mide la capacidad del sistema inmune para responder a nuevos estímulos, midiendo in vitro la producción de citoquinas, luego de estimular a las células. Sin embargo, para algunas citoquinas como IFN el primer tipo de pruebas ha indicado aumento de estas en pacientes con VIH, con contraste el tercero puede indicar capacidad disminuida para responder a nuevos estímulos.

La activación celular inmune lleva al incremento en la producción de varias citoquinas, así como el incremento en la expresión de receptores para citoquinas y de receptores solubles. El IFN tanto como factor de necrosis tumoral alfa (TNF) está incrementados y contribuyen a la patogénesis de esta enfermedad. En fase avanzada se ha observado el incremento TNF, IFN- e interleuquina-6 (IL-6).

En cuanto a IL-2, tiene importancia por el hecho que activa a células T y al activarlas amplifica la replicación del VIH. En los laboratorios de rutina se recurre a la medición de sus receptores en suero. Se debe tener en cuenta que en algunos casos con número muy bajo de células CD4⁺, los receptores para IL-2 pueden estar también muy disminuidos (14).

En caso de neoplasias, el incremento en la producción de citoquinas, parece ser un factor favorecedor en el desarrollo del sarcoma de Kaposi y el linfoma de células B. Se ha reportado que IL-6 y la oncostatina M son factores de crecimiento autocrino para las células del sarcoma de Kaposi, en cambio IL-4 y CD23 soluble (sCD23) se encontrarían en relación con el linfoma de células B (15).

IL-2R soluble

La IL-2 es una citoquina también llamada factor de crecimiento de células T y es secretada por células T activadas. El receptor para IL-2 está compuesto de tres péptidos diferentes: IL-2Ra, IL-2Rb, e IL-2Rg. La IL-2R soluble (sIL-2R) deriva de estas células T activadas y puede ser medida de manera sencilla en suero, mediante ELISA tipo sandwich o RIA competitivo.

Luego de la activación de células T, por antígenos o por mitógenos in vitro, se observa que la IL-2R se libera al sobrenadante de cultivos celulares. Se detectan

concentraciones altas in vivo, en condiciones clínicas asociadas con activación de linfocitos, tales como leucemia de células vellosas, leucemias linfocíticas agudas o crónicas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), sarcoidosis, esclerosis múltiple y algunas infecciones virales.

Como la activación de células T puede amplificar la replicación de VIH, el hallazgo de niveles altos de sIL-2R puede tener un importante valor pronóstico, existiendo una relación inversa entre los niveles de sIL-2R y el recuento de células T CD4⁺.

Los valores para individuos sanos son cercanos a 74 U/mL. En la enfermedad por VIH se incrementan estos valores en relación al estadio de la enfermedad, encontrándose los valores más altos en aquellos individuos que están en estadio terminal (16).

Células CD4⁺

Al inicio de la epidemia del SIDA, antes del descubrimiento del VIH como agente causal, las personas en riesgo de SIDA eran determinadas por la relación de células T CD4⁺/CD8⁺, luego se identificó que la molécula CD4⁺ era el receptor celular para el virus. Las células T CD4⁺ empiezan a declinar aproximadamente a los seis meses de la seroconversión, aunque algunos individuos mantienen valores estables por varios años.

Mediante citometría de flujo, se ha determinado que el porcentaje de células T CD4⁺ normalmente es de 21 a 48%, en relación al recuento de leucocitos, el recuento absoluto de CD4⁺ oscila entre 450 a 1500 células/mm³ y la relación CD4⁺/CD8⁺ en individuos sanos es mayor que 2. Todos estos parámetros son excelentes para el seguimiento de pacientes infectados por VIH (7).

El CDC propone las siguientes equivalencias entre el número absoluto de células T CD4⁺ y el porcentaje de linfocitos que son CD4⁺: CD4⁺ 500 cel/mm³ equivale a células T CD4⁺29%; de 200 a 499 células CD4⁺/mm³ una equivalencia de 14-28% de células T CD4⁺; y células T CD4⁺< 200 equivale a células CD4⁺< 14%.

La disminución progresiva en los niveles de células CD4⁺ indica progresión de la enfermedad y un recuento de 200 cel/mm³ o menor se asocia a SIDA e infecciones oportunistas, indicando que es necesario el uso de antibióticos profilácticos. Cuando el recuento de células cae cercano a 50 cel/mm³ generalmente ya se está cercano a la muerte.

El recuento de células CD4⁺ es un marcador muy útil, pero incompleto para evaluar infección por VIH, se debe asociar a marcadores que detecten otros aspectos de la enfermedad. La reducción de células CD4⁺ es sólo parte de la patogénesis de la enfermedad, además de que existe gran variabilidad en los niveles de estas células, no sólo por el hecho de que existan variaciones diurnas, sino también a variabilidad entre las metodologías usadas por la técnica de citometría de flujo. Con la finalidad de evitar estos problemas, se están produciendo actualmente nuevos métodos para medir los niveles e células CD4⁺ de manera más simple, mediante citómetros de flujo de nueva generación, mediante métodos de ELISA y por perlas magnéticas (15).

La relación de células CD4⁺/CD8, es otro parámetro ampliamente usado, invirtiéndose la relación CD4⁺/CD8⁺ conforme la enfermedad progresa. En individuos seronegativos el valor de la relación CD4⁺/ CD8⁺ es mayor de 2, llegando a valores tan bajos como 0,5 en individuos en estadio de SIDA (17).

Células CD8⁺

La activación inmune observada en la infección por VIH no sólo se refleja con la disminución de células CD4⁺, sino también en el incremento de células CD8⁺(15). Aunque es considerado un pobre marcador de progresión de enfermedad se ha observado que cada vez que se produce una disminución de 100 células en el recuento de células CD8⁺, el riesgo de muerte se eleva en 16%, independientemente de otros factores pronósticos. El número de células CD8⁺, está entre 280 a 1189 cel/mm³, con un porcentaje en relación a leucocitos totales de 17-41% (18-19)

CD8 soluble (sCD8)

CD8 soluble es la forma no ligada a membrana del antígeno expresado por linfocitos T CD8⁺, que se liberan en respuesta a la activación linfocitaria. Este antígeno se puede

cuantificar para evaluar el grado de compromiso de las células T CD8⁺, mediante ELISA tipo sandwich en suero o LCR.

Los niveles de sCD8 correlacionan con el número de linfocitos CD8⁺, y CD8⁺, CD38⁺ circulantes. A CD38⁺ también se le denomina anticuerpoT-10 y correlaciona muy bien con el incremento de neopterinina (15).

CD30 soluble (CD30)

CD30 es una glicoproteína de membrana, que se libera dando origen al sCD30. Esta molécula, bajo condiciones normales, no se observa en células periféricas y su presencia indica activación de células T productoras de citoquinas de tipo Th-2. Fue inicialmente descrita como marcador de linfoma de Hodgkin y en ciertos tipos de linfoma no Hodgkin, en LES, síndrome de Ommens, parotiditis y atopia (19)

El CD30 juega un rol muy importante en la patogénesis del VIH, pues dispara la replicación del virus y conduce a la muerte de células CD4⁺ CD30⁺. Los valores normales para esta prueba, obtenidos por ELISA están en el rango de $6,4 \pm 5,4$ U/mL, y se ha observado niveles muy altos, por encima de 130 U/mL durante la fase de seroconversión a VIH, produciéndose luego una disminución a valores no tan altos. Los niveles en suero mayores de 35 U/mL correlacionan con rápida progresión después de la etapa de seroconversión donde hay una gran replicación viral. El valor predictivo de esta prueba es independiente del número inicial de células CD4⁺(21)

La importancia de esta prueba radica en que actualmente se le propone como uno de los marcadores más sensibles de activación inmune, indicando alto porcentaje de replicación viral. Además permite identificar aquellos individuos con mayor riesgo de progresión y es de gran utilidad para monitorear la respuesta a la terapia antirretroviral (22-23).

Anticuerpos

En individuos infectados por VIH se ha encontrado elevado varios tipos de anticuerpos como anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina representando una respuesta específica antifosfolípido.

La infección por VIH se asocia con bastante frecuencia a la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), el mecanismo se cree que es por depósito de CIC y complemento sobre las plaquetas, además de la presencia de anticuerpos antiplaquetarios específicos de tipo IgG anti-GPIIb-IIIa (24)

También se ha observado autoanticuerpos para sCD4 (anti-sCD4) en los diferentes estadios de esta enfermedad, sin haber correlación entre estos autoanticuerpos y el número de linfocitos T CD4⁺ o la relación CD4⁺/CD8⁺ (25).

Anticuerpos y antígeno para el VIH

Los anticuerpos específicos para el VIH son producidos tempranamente en el curso de la infección. Se observa niveles bajos de anticuerpos neutralizantes en suero, como parte de la respuesta humoral para este virus. Los anticuerpos formados van directamente contra los productos virales: env (gp160, gp120 y gp41), pol (p65, p51, p41, p33) y gag (p24, p17).

En infección temprana, se estudia la respuesta a anticuerpos mediante ensayos como ELISA, inmunofluorescencia indirecta, RIA y Western Blot. La respuesta más temprana es contra gp160 y es seguido por el anticuerpo contra p24. El antígeno de mayor importancia clínica es el antígeno p24.

Anticuerpos anti-p24

La progresión del SIDA se asocia con frecuencia a disminución en suero de anticuerpos anti-VIH, particularmente anti-p24. La disminución del anticuerpo anti-p24 precede a la antigenemia p24 y correlaciona con un pobre pronóstico. Esto sucede aproximadamente unos 27 meses antes del desarrollo de SIDA. La antigenemia p24 se asocia a disminución en los niveles de linfocitos CD4⁺. Otro hallazgo es que en el 60% de individuos con niveles bajos de anti-p24 y niveles altos de neopterinina, desarrolla SIDA aproximadamente en 54 meses (26)

Los niveles de anticuerpo anti-p24 específico varían ampliamente entre individuos, pero en estos son estables a través del tiempo. Niveles bajos están asociados a pobre pronóstico y su disminución indica avance de la enfermedad (15).

En la transmisión vertical de la infección por VIH el anti-p24 no es precisamente un marcador apropiado, debido a la transmisión pasiva de anticuerpos maternos al recién nacido. Aunque se ha observado en gestantes que títulos altos de anti-p24 correlacionan con bajo riesgo de transmisión vertical, mientras que títulos bajos están asociados a mayor riesgo (27)

Anticuerpo anti-gp120

Los anticuerpos anti-gp120 cuando están ausentes correlacionan fuertemente a progresión a complejo relacionado a SIDA, teniendo valor pronóstico. Estos anticuerpos tienen la capacidad de bloquear la unión de los monómeros gp-120 a CD4 soluble (sCD4), pero tienen una leve correlación con la capacidad neutralizante del virus (28)

Anticuerpo anti-p17

Se ha detectado reactividad de anticuerpo anti-p17 diez meses antes del desarrollo de enfermedad y precede a la disminución de anticuerpos anti-p24. A diferencia del anti-p24, este anticuerpo tiene cierto grado de actividad neutralizante, una disminución en su título significaría por lo tanto la menor producción de anticuerpos neutralizantes contra el virus (6).

Anticuerpo anti-gp41

La importancia de este anticuerpo reside en que se cree previene la infección vertical del VIH a neonatos, por su gran actividad neutralizante del virus. Es interesante el hecho que aproximadamente el 80% de las gestantes infectadas por el VIH no transmite la infección a sus hijos (29).

Anticuerpo anti-NEF

Algunos productos del VIH, como el factor negativo (NEF), también son antigénicos; esta proteína juega un rol en la regulación de la expresión de proteínas estructurales virales. El gen NEF inhibe la proliferación de células CD4⁺, pero no las destruye, siendo uno de los responsables de la disminución de estas células. Se ha observado que los anticuerpos anti-NEF detienen la disminución en la relación CD4⁺/CD8⁺.

Una respuesta ausente para NEF está asociada con la desaparición de anticuerpos anti-p24 y la disminución del número de linfocitos T CD4⁺. Anti-NEF también ha sido detectado en poblaciones de riesgo, que no han contraído infección por VIH sugiriendo que una vacuna con estos anticuerpos podría ser útil para regular la disfunción inmune producida por el VIH (30).

Antígeno p24

El antígeno p24 es el producto del gen gag proveniente del núcleo o core, y es uno de los primeros antígenos detectados en la circulación en individuos infectados. Este antígeno aparece transitoriamente al inicio de la infección por VIH y luego reaparece en estadio tardío de la enfermedad, coincidiendo con los momentos de mayor replicación viral. Pocos pacientes presentan antigenemia p24 persistente, siendo de pobre pronóstico pues se relaciona con incremento de la carga viral y disminución progresiva de células CD4⁺(15) También permite evaluar la terapia antirretroviral, pues se observa reducción de los niveles de antígeno p24 circulantes luego del tratamiento.

El antígeno p24 se determina en suero o sobrenadante de cultivos celulares mediante enzoinmunoensayo (EIA) o ELISA. Es uno de los marcadores más utilizados para monitorear pacientes con VIH, al igual que el recuento de células CD4⁺ y carga viral.

Cultivo celular: Fenotipo SI

La capacidad de inducir sincitio (SI) o células gigantes fusionadas, es una capacidad biológica de ciertos virus como el VIH. Para la fusión de las membranas es importante la presencia de una glicoproteína presente en la superficie de los linfocitos T periféricos y células NK que es CD7 (31). El fenotipo SI es un marcador de progresión de SIDA, independiente de la disminución de células CD4⁺, y de la antigenemia p24. El fenotipo SI se asocia a una rápida progresión y a poco tiempo de supervivencia; y parece que las variantes SI aparecen en promedio dos años antes de la progresión a SIDA, prediciendo una importante disminución de las células CD4⁺, aproximadamente tres veces el valor inicial (32).

Se determina mediante cultivos de células mononucleares de sangre periférica, apareciendo el efecto citopático típico en un promedio de 1-2 semanas de cultivo (15).

Carga viral

Se denomina carga viral a los niveles sanguíneos de ARN del VIH-1, su dosaje en la sangre es un factor predictivo del avance de la enfermedad y sirve para monitorear la terapia antirretroviral principalmente en fases iniciales de la enfermedad donde otros marcadores de progresión convencionales son negativos. Los niveles de VIH-RNA correlacionan con el estadio de la enfermedad y con el recuento de células CD4⁺. En la infección primaria el VIH-RNA alcanza un pico que coincide con la seroconversión días o semanas después del inicio de los síntomas, el que declina rápidamente; y es seguido de una fase asintomática para luego presentarse adenopatía persistente con niveles relativamente bajos de VIH-RNA. El siguiente aumento significativo se produce después de progresar al estadio de SIDA. Durante la enfermedad el incremento de VIH-RNA correlaciona con la disminución del recuento de las células CD4⁺. Niveles altos durante la primoinfección, y niveles persistentemente altos en los siguientes estadios, son de mal pronóstico. Esta prueba además permite identificar aquellos individuos no respondedores a la terapia o que lo hacen sólo transitoriamente, sí como determinar progresores y no progresores de la enfermedad. Es importante resaltar que un resultado negativo en esta prueba no excluye la posibilidad de exposición o infección por VIH (33), por lo tanto no constituye una prueba diagnóstica.

La carga viral se puede determinar por diferentes métodos: PCR (polimerasechainreaction), b-DNA (branched-DNA), y NASBA (nucleicacidsequencebasedamplification). PCR se informa en copias/mL de plasma, b-DNA y NASBA en unidades/mL de plasma. Se recomienda hacer el seguimiento del paciente utilizando siempre la misma prueba, aunque las mediciones realizadas con los tres ensayos tienen una fuerte correlación entre sí. Estas pruebas son más específicas que la determinación del antígeno p24 (34).

Las indicaciones generales para el uso de esta prueba son:

1. Se debe tomar dos muestras diferentes para carga viral con un intervalo de 2 a 4 semanas, para tener un valor basal.
2. Se debe repetir cada 3 a 6 meses, simultáneamente con el recuento de CD4.

3. Debe repetirse la prueba de 3 a 4 semanas después del inicio o cambio de la terapia con antirretrovirales, para determinar su efecto sobre la carga viral.

4. Se debe evitar hacer la prueba de carga viral de 3 a 4 semanas después de recibir cualquier vacuna y a menos de un mes de una infección, para reducir al mínimo los resultados falsos. En estos casos se ha visto un aumento transitorio de hasta 300 veces el número de copias en la carga viral.

Los cambios en la carga viral a menudo se informan como cambios logarítmicos. Este término matemático denota un cambio en el valor de lo que está siendo cuantificado por un factor de 10. Por ejemplo, si la carga viral inicial por PCR fue de 20 000 copias/mL en plasma, luego un aumento de 1 registro equivale a unas 10 veces el aumento o 200 000 copias/mL- en plasma. Un aumento de dos registros equivale a 2 000 000 copias/mL- en plasma, o un aumento de 100 veces. Usando el mismo punto de partida de 20 000 copias/mL en plasma, una disminución de un registro significa que la carga viral ha descendido a 2 000 copias/mL. Una disminución de dos registros equivale a una carga viral de 200 copias/mL en plasma. Una manera fácil de deducir cambios del registro es quitar el último cero o agregar un cero al número original. Cualquier cambio de menos de la mitad del registro se considera no significativo. Así, si el resultado de la carga viral no ha triplicado o descendido a un tercio de su nivel anterior, la diferencia no es significativa. Por ejemplo, si la primera carga viral fue de 20 000 copias, un aumento a 60 000 o una caída a 7 000 copias puede ser el resultado de cambios transitorios. Cuando se repite la prueba a un paciente, puede dar dos resultados muy diferentes y la variabilidad biológica natural diaria de la misma persona puede dar resultados que varían levemente. Los investigadores creen que las decisiones clínicas basadas en los cambios en la carga viral deben basarse en muestras tomadas entre dos y tres semanas de diferencia.

No hay datos suficientes que indiquen que los individuos en los cuales el virus no se detecta ya no son capaces de transmitir la infección o que ya no hay riesgo de que la enfermedad avance en el futuro. Las pruebas estándares actuales para VIH-RNA no son lo suficientemente sensibles para medir niveles muy bajos del virus en la sangre, como por ejemplo menos de 400 copias/mL o de 500 unidades/mL. Aunque recientemente se han empezado a comercializar pruebas ultrasensibles para VIH-RNA cuyo límite de detección es de 20 a 50 copias/mL dependiendo del método (35)

Es importante vigilar los niveles de células CD4+ simultáneo a la carga viral. Los niveles de CD4+ generalmente aumentan y sigue siendo la base sobre la cual se decide el tipo de profilaxis que debe recibir el paciente para prevenir las infecciones oportunistas. Los niveles de células CD4+ por sí solos no son adecuados como pronóstico o respuesta a la terapia antirretroviral, la combinación de recuento de CD4+ y carga viral proporciona un cuadro más completo de la respuesta a la terapia, considerándose a la carga viral, actualmente, como uno de los más importantes marcadores en la predicción de la progresión en la enfermedad por VIH (36).

A medida que la enfermedad progresa, el número de células CD4 disminuye en relación al número total de linfocitos y de células CD8. Para proporcionar una idea más clara de la situación del sistema inmune, los resultados se expresan como un cociente entre el número de linfocitos CD4 y la suma de todos los linfocitos (porcentaje) o bien como un cociente entre CD4 y CD8.

A pesar de las muchas opciones de tratamiento eficaces, la infección por VIH sigue causando hospitalizaciones y muertes, dado que estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de morbilidad grave, esto debido a enfermedades oportunistas, por lo que es importante identificar a los pacientes con mal pronóstico, actualmente se considera que los linfocitos CD8 tienen un papel importante en la progresión de la enfermedad, por lo que se están realizando nuevos estudios dado que su rol aun no es del todo claro, y de esta manera poder contribuir a mejorar la evolución en este grupo de pacientes, a través de nuevas terapias.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GENERALES.

3.1.1 Determinar la actividad de los linfocitos CD8 como marcador de progresión de enfermedad en el paciente VIH positivo bajo terapia ARV en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, durante enero del 2001 a diciembre del 2009.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

3.2.1 Determinar la asociación de la activación de CD8 e infecciones oportunistas en la progresión de la enfermedad en el paciente VIH positivo bajo terapia ARV a los 6-12 meses hasta 5 años

IV. MATERIAL Y METODOS

Estudio retrospectivo descriptivo de la cohorte de pacientes en tratamiento ARV en Clínica de Enfermedades Infecciosas.

4.1 Población a Estudio

Todos los pacientes con diagnóstico de infección VIH, bajo terapia ARV en la clínica de enfermedades infecciosas en el periodo comprendido de enero del 2001 a diciembre del 2009.

4.2 Criterios de Inclusión.

Pacientes ambos sexos

Pacientes mayores de 14 años

Pacientes con Diagnóstico de VIH

Pacientes con tratamiento ARV

Pacientes con IOD

Se revisaron los expedientes de los pacientes con Diagnóstico de VIH, que fueron atendidos en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, que se encuentran en terapia ARV no importando el esquema, ambos sexos, mayores de 14 años, tomando en cuenta los factores demográficos, control de CD4, CD8, relación CD4/CD8, carga viral e infecciones oportunistas diseminadas, evaluando el seguimiento durante 5 años, todos los datos se trasladaron a la boleta de recolección de datos y a una base Excel para su tabulación adecuada y análisis estadístico.

Se utilizó panel data analysis para evaluar la relación con Infecciones Oportunistas Diseminadas y valores $p \leq 0.05$ se consideraron estadísticamente significativas

4.3 VARIABLES

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de Variable | Escala de Medición | Unidad de medida |
|--------------|---|--|-----------------------|--------------------|----------------------------------|
| Edad | Número de años desde el nacimiento | Dato consignado en la papeleta | cuantitativa discreta | Razón | Años |
| Sexo | En seres humanos condición orgánica que distingue el macho de la hembra | Dato consignado en la papeleta | Cualitativa | Nominal | Femenino Masculino |
| Estado Civil | Condición de cada persona en relación con los derechos y obligaciones civiles | Dato consignado en la papeleta | Cualitativa | Nominal | Soltero Casado Viudo Unido |
| VIH + | Lentivirus de la familia Retroviridae causante del síndrome de inmunodeficiencia humana | Diagnóstico reportado en el expediente clínico | Cualitativa | Nominal | Positivo |
| Carga Viral | Cuantificación de las partículas ARN del VIH, en una muestra sanguínea | Reporte de Conteo de células CD4 registrado en el expediente clínico | Cuantitativa | Razón | Copias VIH/ml de |

| | | | | | |
|---------------------------------|---|--|---------------|---------|------------|
| Conteo de células CD4 | Cuantificación de las células del sistema inmune linfocitos T CD4 | Registro del conteo de CD4 | Cuantitati-va | Razón | Células/mm |
| Conteo de células CD8 | Cuantificación de las células del sistema inmune linfocitos T CD8 | Registro del conteo de CD8 | Cuantitati-va | Razón | Células/mm |
| Infecciones Oportunistas | Infección causada por patógenos que habitualmente no causan patología en personas con sistema inmune sano | Neoplasias definitorias y no definitorias de SIDA, tuberculosis, histoplasmosis criptococosis toxoplasmosis citomegalovirus P. Jirovecci | cualitativa | Nominal | Si No |
| Neoplasias definitorias de SIDA | Tipo de neoplasias que no están relacionadas con la infección VIH/sida | Ca de cérvix Carcinoma de pulmón Hepatocarcinoma Linfoma de Hodkin | Cualitativa | Nominal | Si No |
| Neoplasias definitorias de SIDA | Tipo de neoplasias que están relacionadas con la infección VIH/sida | Sarcoma de Kaposi Linfoma no Hodkin | Cualitativa | Nominal | Si No |
| Tuberculosis | Enfermedad infecciosa producida por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Dato consignado en el expediente | cualitativa | Nominal | Si No |

| | | | | | |
|----------------|--|----------------------------------|-------------|---------|----------|
| Histoplasmosis | Micosis sistémica caracterizada por lesiones necrogranulomatosa | Dato consignado en el expediente | cualitativa | Nominal | Si |
| | | | | | No |
| Criptococosis | Infección causada por hongo levaduriforme, causando afectación sistémica | Dato consignado en el expediente | cualitativa | Nominal | Si No |
| Toxoplasmosis | Enfermedad | Dato consignado | cualitativa | Nominal | Si |

| | | | | | |
|-----------------------------|--|---|-------------|---------|----------|
| | infecciosa ocasionada por el protozoo toxoplamagondii | en el expediente | | | No |
| Citomegalovirus | Infección común causada por un tipo del virus herpes | Dato consignado en el expediente | cualitativa | Nominal | Si No |
| P. jirovecci | Enfermedad causada por un hongo patógeno oportunista con afinidad pulmonar | Dato consignado en el expediente | cualitativa | Nominal | Si No |
| Tratamiento Antirretroviral | Conjunto de medicamentos antirretrovirales | Esquema de medicamentos antirretrovirales | cualitativa | Nominal | Si No |

4.4. Aspectos Éticos

Se aprobó el protocolo por el Comité de Docencia e Investigación del Departamento de Medicina interna y del Comité de Docencia del Hospital Roosevelt, de la ciudad de Guatemala.

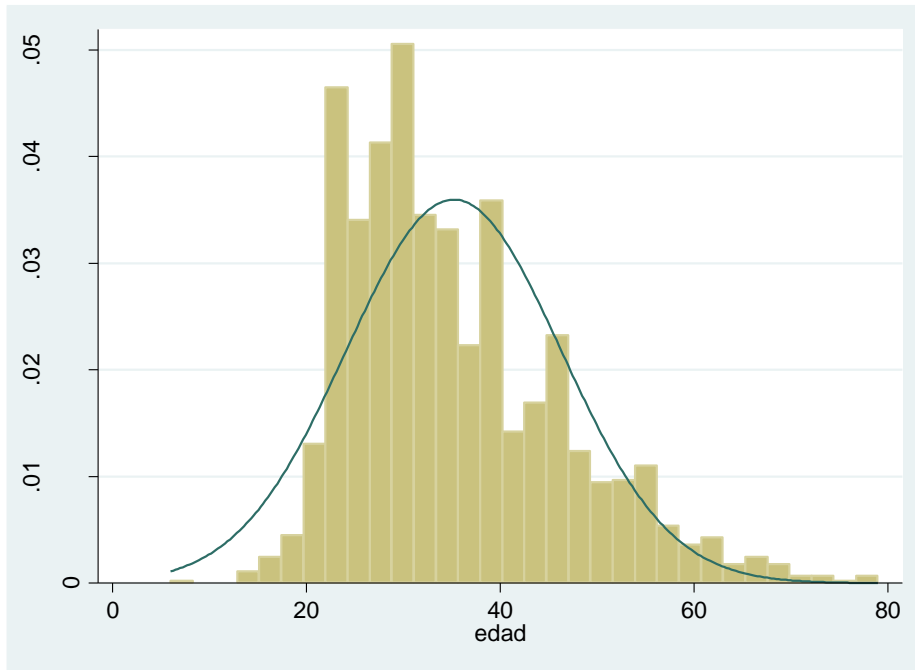
La revisión de expedientes fue confidencial y no se registraron nombres de pacientes en la base de datos y boletas de registro. Se utilizó exclusivamente el número de identificación del paciente en la clínica de enfermedades infecciosas de Hospital Roosevelt.

V. RESULTADOS

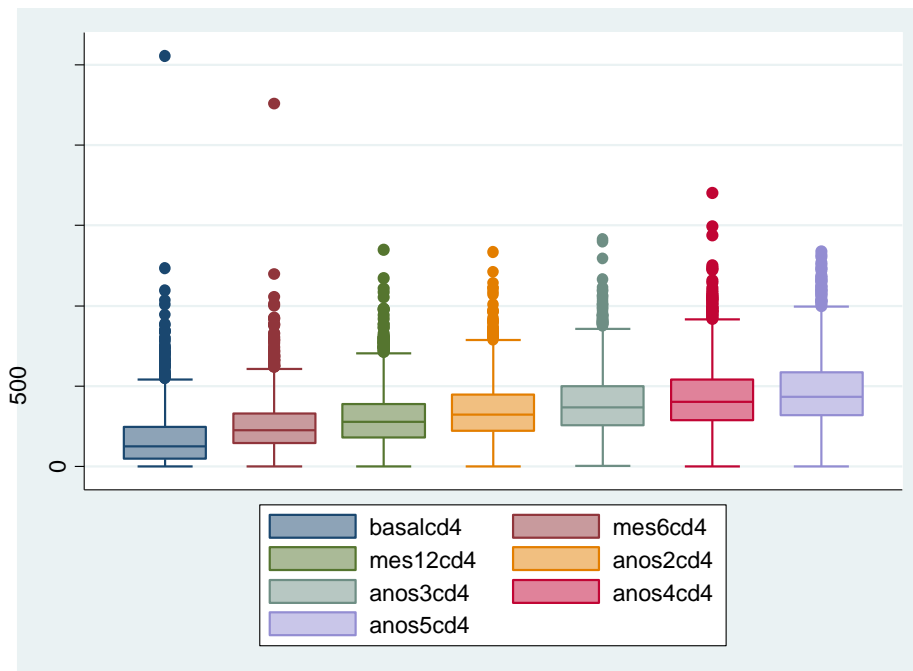
Tabla No.1 datos demográficos de pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH

| Sexo | Total | % |
|----------------------------------|-------|-------|
| Femenino | 665 | 34.24 |
| Masculino | 1277 | 65.75 |
| Edad | Total | 100 |
| 15 – 25 | 373 | 19.20 |
| 26 - 35 | 790 | 40.67 |
| 36 - 45 | 434 | 22.34 |
| 46 - 55 | 235 | 12.10 |
| 56 - 65 | 81 | 4.17 |
| Mayor a 66 | 29 | 1.49 |
| Conducta sexual | Total | 100 |
| Heterosexual | 1752 | 90.21 |
| Homosexual | 134 | 6.90 |
| Bisexual | 49 | 2.52 |
| Estado civil | Total | 100 |
| Casado | 479 | 24.66 |
| Soltero | 772 | 39.75 |
| Unido | 432 | 22.25 |
| Viudo | 167 | 8.59 |
| Separado/divorciado | 92 | 4.74 |
| Escolaridad | Total | 100 |
| Primaria | 1101 | 56.69 |
| Secundaria | 194 | 10 |
| Diversificado | 222 | 11.43 |
| Universitario | 79 | 4.06 |
| Analfabeta | 346 | 17.82 |
| Profesión | Total | 100 |
| Ama de casa | 411 | 21.16 |
| Agricultor | 206 | 10.61 |
| Comerciante | 249 | 12.82 |
| Trabajadora comercial de sexo | 41 | 2.11 |
| Desempleado | 64 | 3.30 |
| Otros | 971 | 50 |
| | Total | 100 |

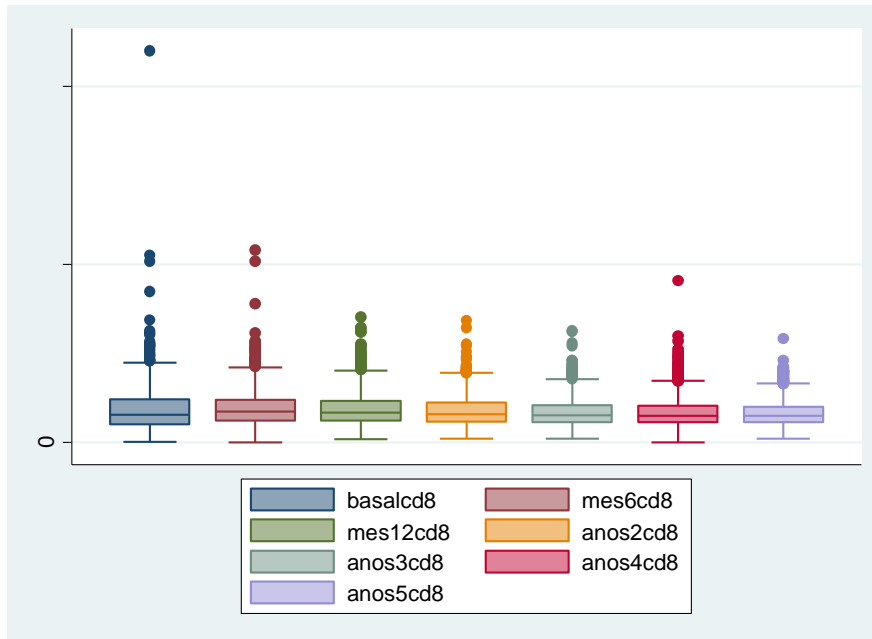
Grafica No. 1 Distribución por edad de pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV



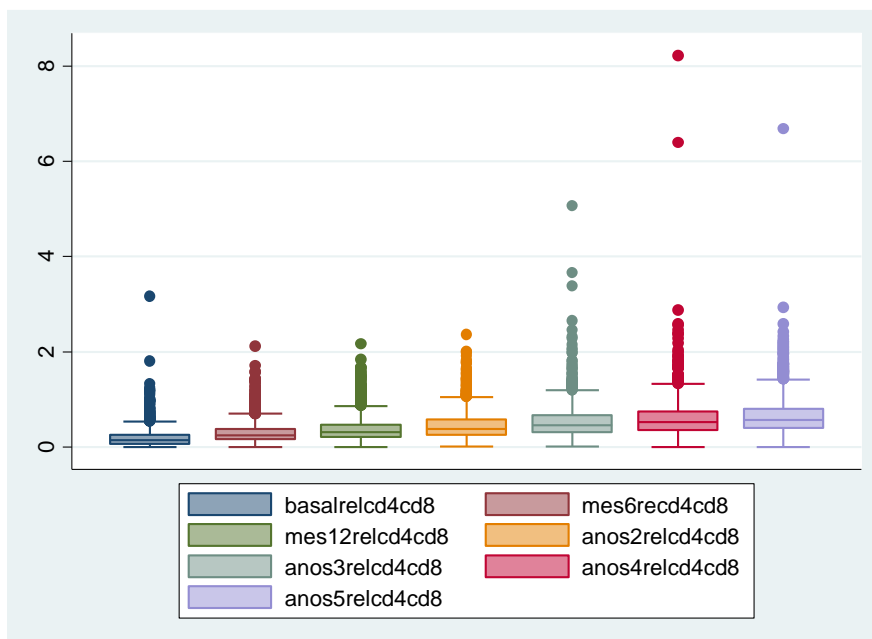
Grafica No. 2 Evolución CD4 en el tiempo en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV



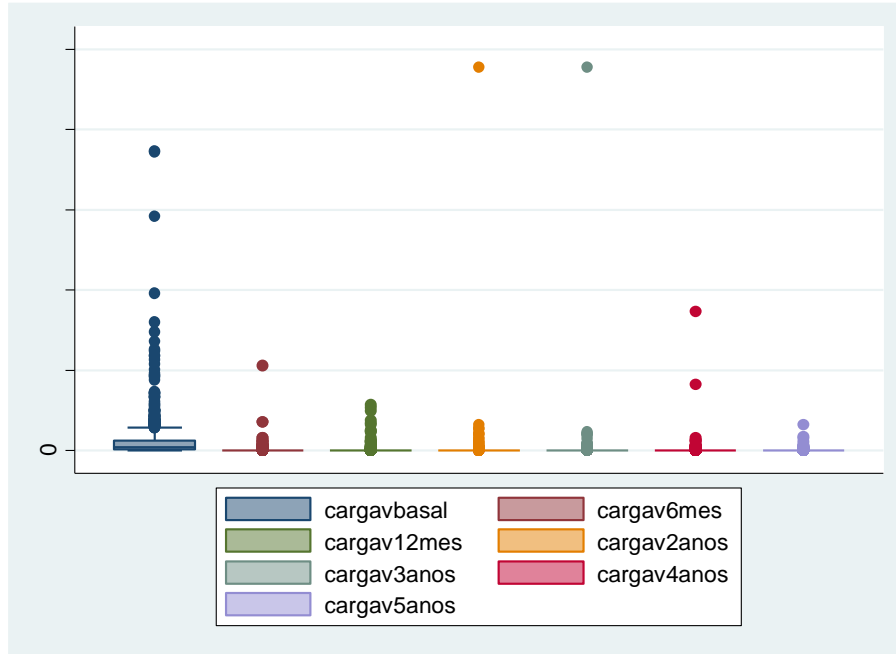
Grafica No. 3 Evolución CD8 en el tiempo en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV



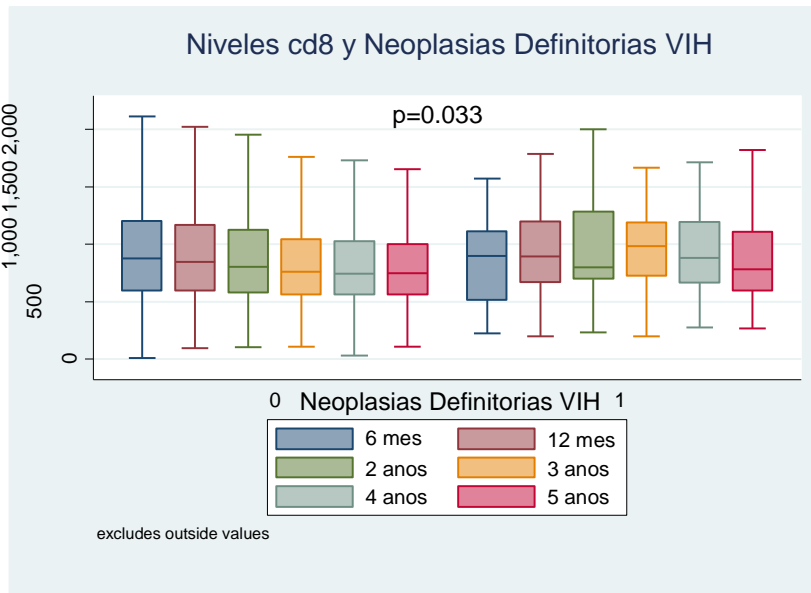
Grafica No. 4 Evolución relación CD4/CD8 en el tiempo en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV

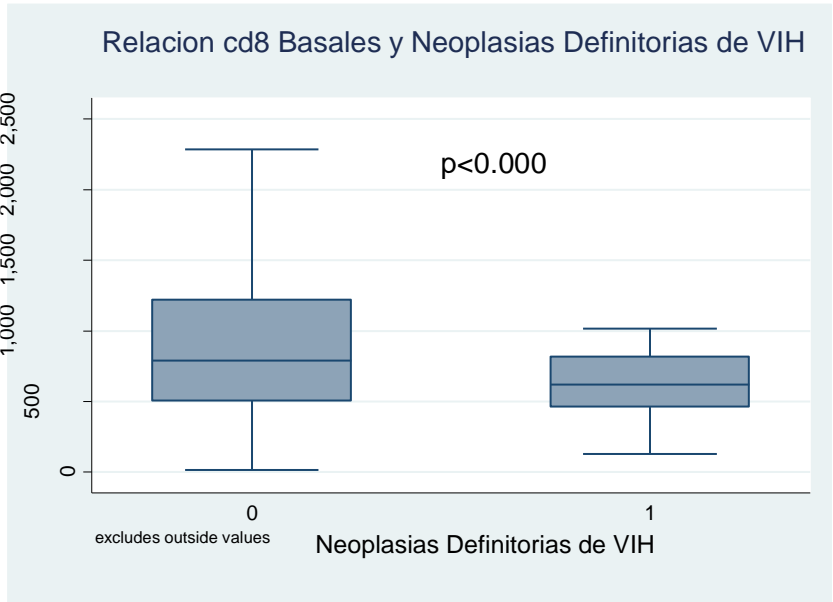


Grafica No. 5 Evolución Carga viral en el tiempo en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV

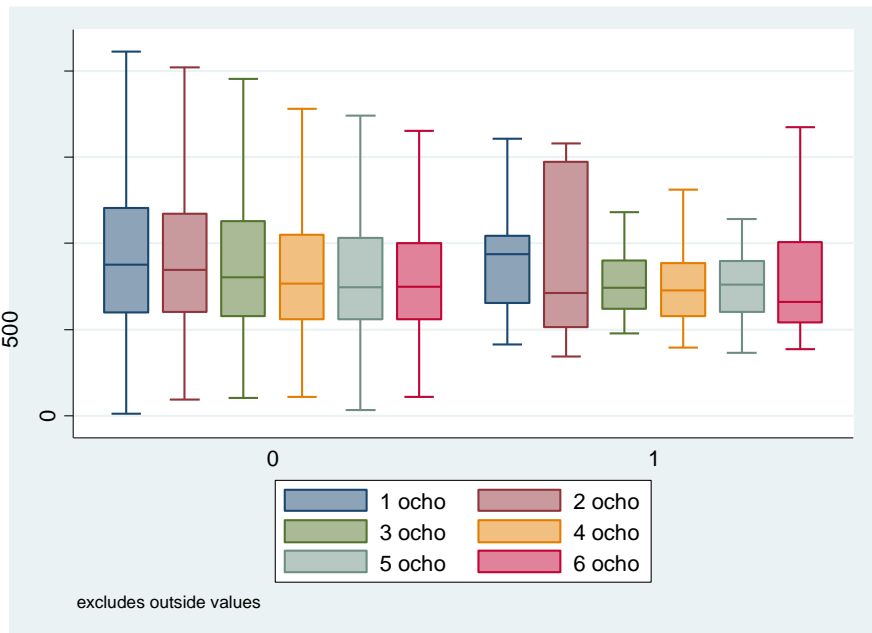


Grafica No. 6 Evolución en el tiempo de Neoplasias definitorias de VIH en relación con CD8 en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV

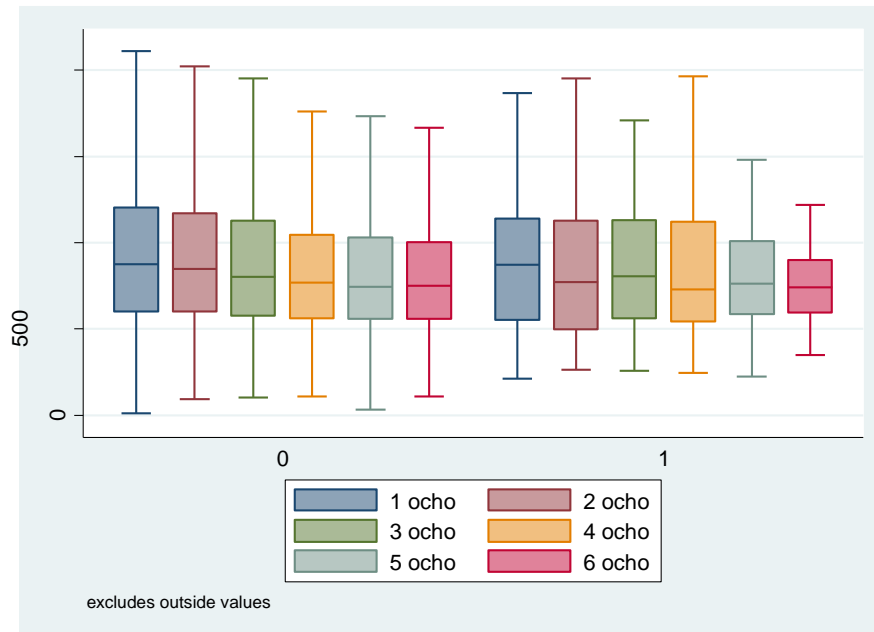




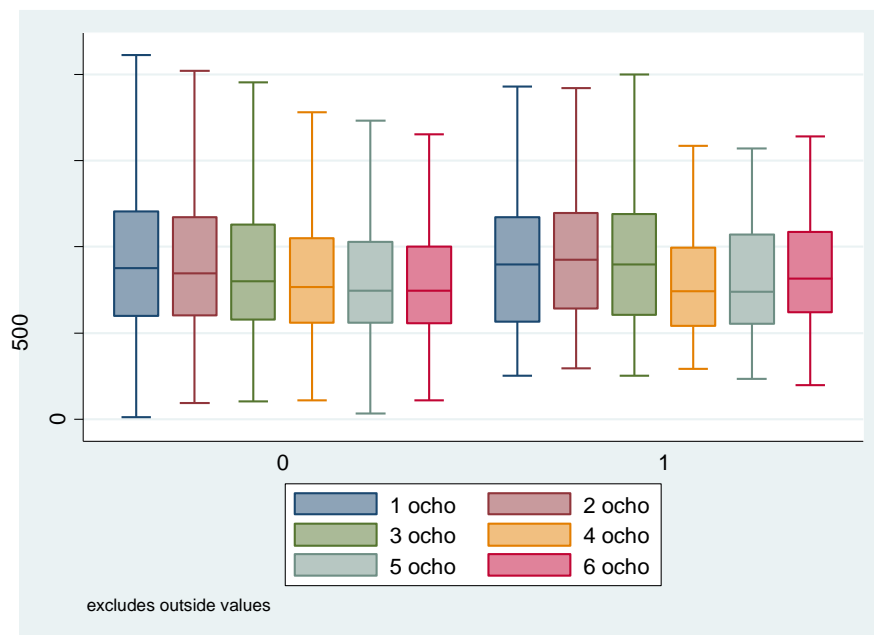
Grafica No. 7 Evolución en el tiempo de Neoplasias no definitorias de VIH en relación con CD8 en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV



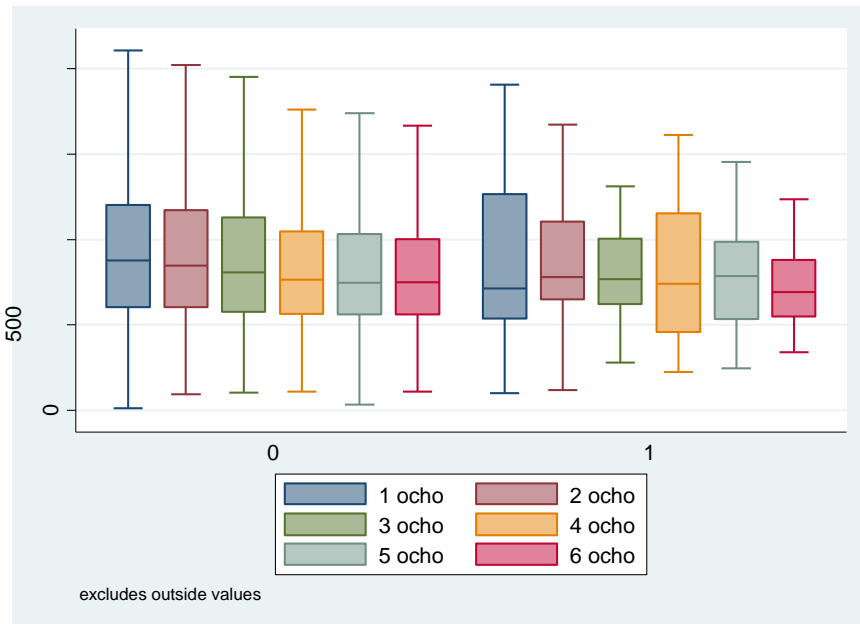
Grafica No. 8 Evolución en el tiempo de tuberculosis pulmonar en relación con CD8 en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV



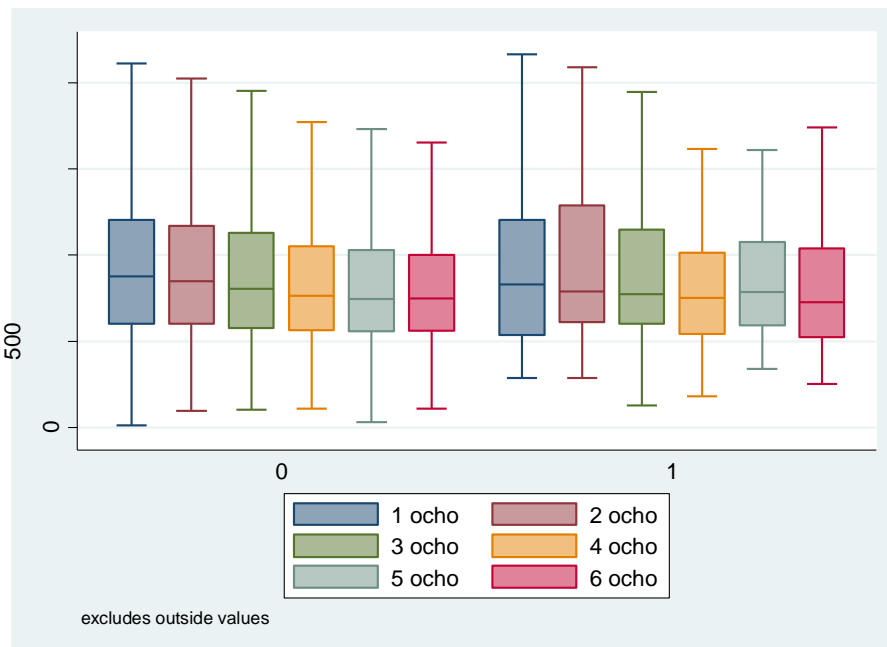
Grafica No. 9 Evolución en el tiempo de Tuberculosis extrapulmonar en relación con CD8 en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV

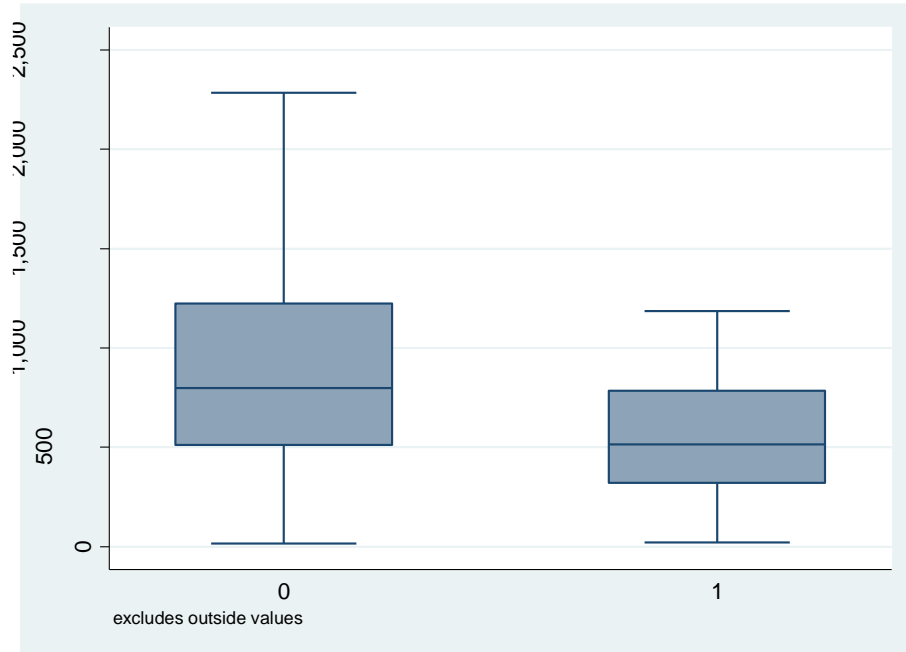


Grafica No. 10 Evolución en el tiempo de Histoplasmosis en relación con CD8 en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV

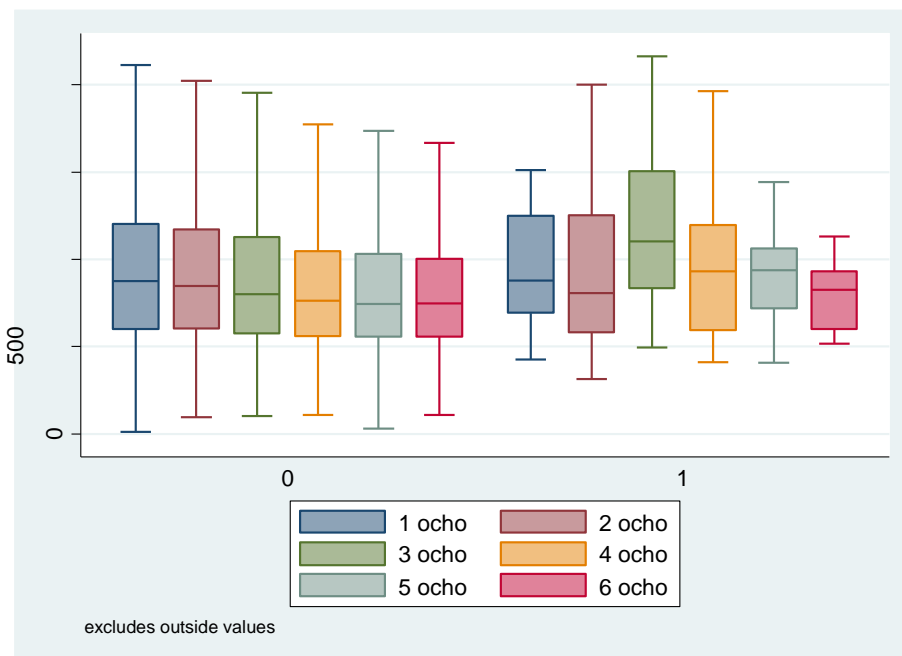


Grafica No. 11 Evolución en el tiempo de Criptococosis en relación con CD8 en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV

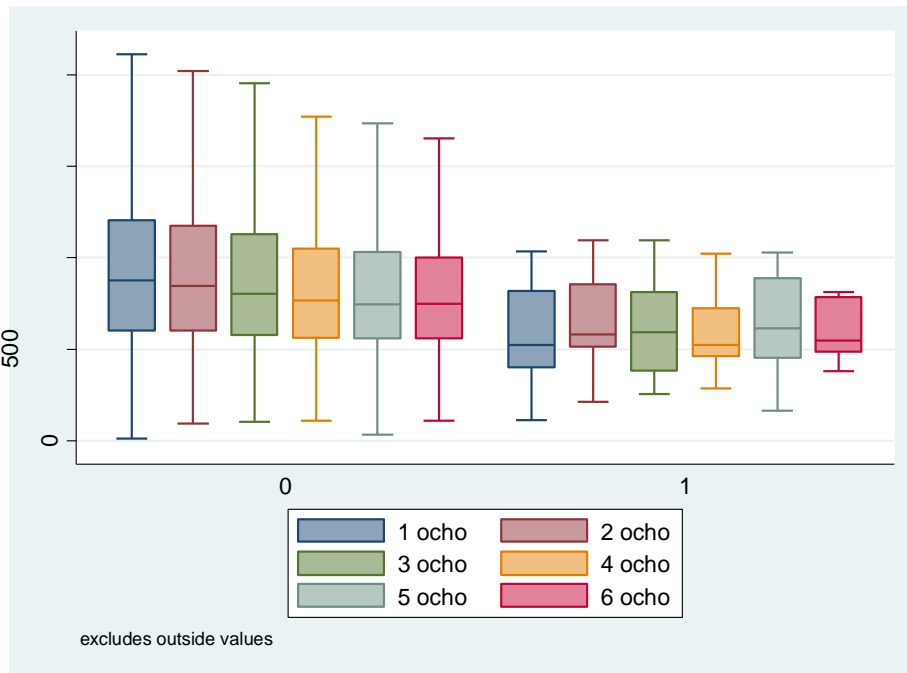




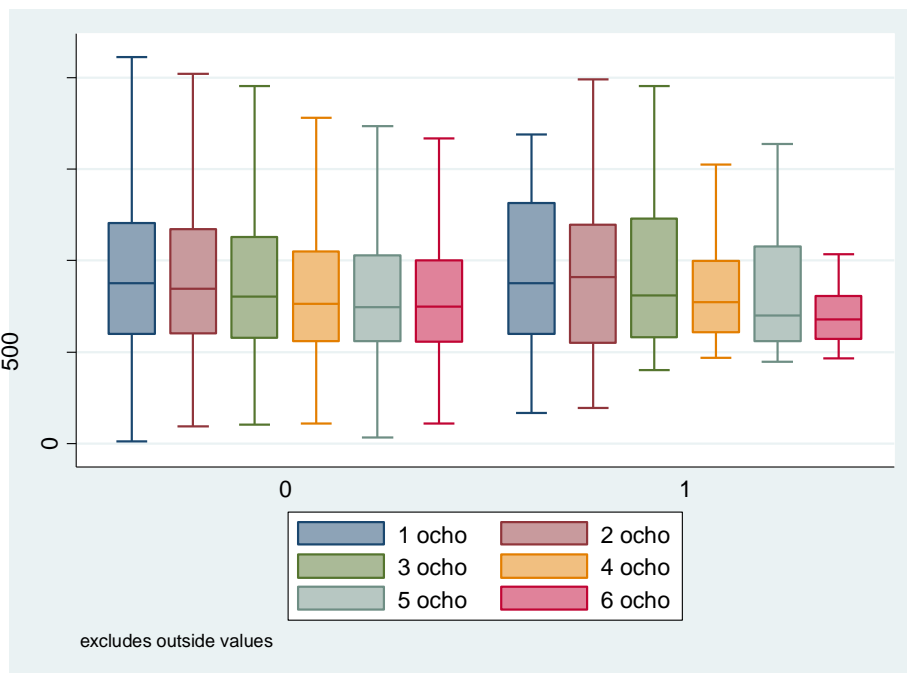
Grafica No. 12 Evolución en el tiempo de Toxoplasmosis en relación con CD8 en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV



Grafica No. 13 Evolución en el tiempo de Citomegalovirus en relación con CD8 en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV



Grafica No. 14 Evolución en el tiempo de N. Jiroveci en relación con CD8 en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV



Grafica No. 15 Evolución en el tiempo de Neoplasias Definitorias de VIH en relación con CD4/CD8 en pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV

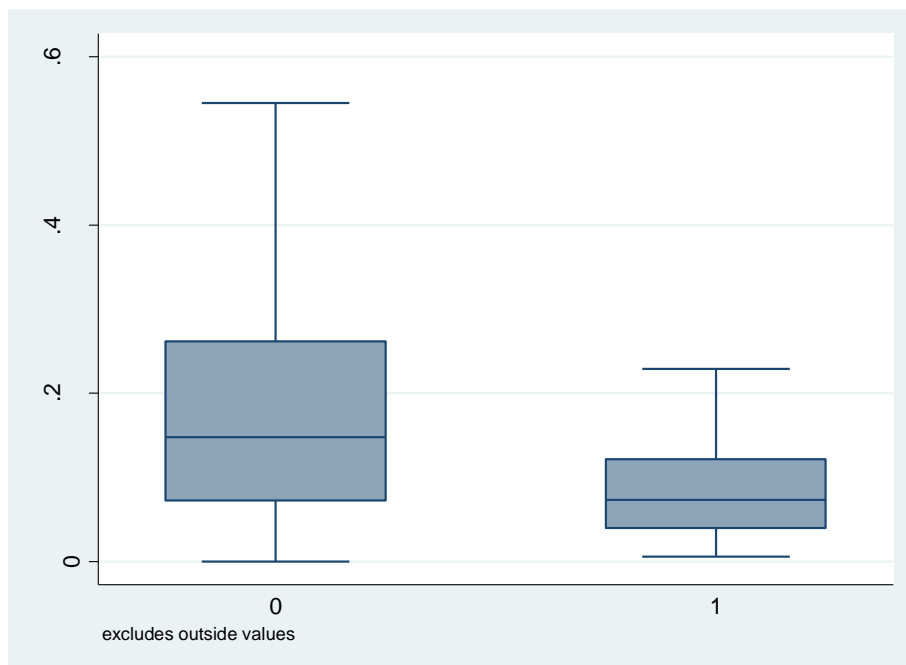
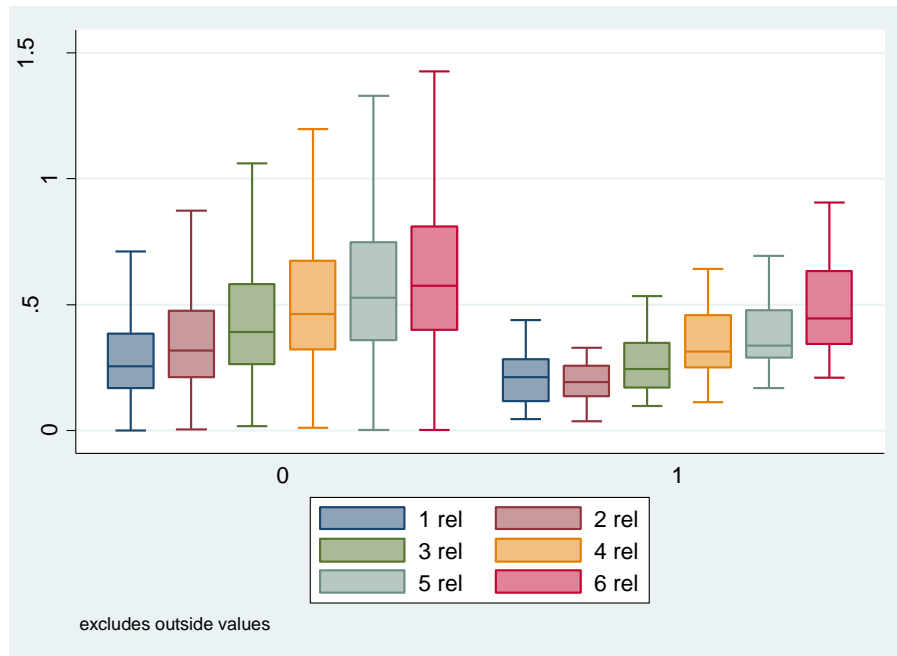


Tabla No. 2 Numero total de CD8 basales y su respuesta anual al TAR

| CD8 | > 800 | 151-759 | < 150 | Total |
|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|--------------|
| Basales | 966 | 934 | 42 | 1942 |
| % | 50 | 48 | 2 | 100 |
| 6 meses | 1392 | 534 | 16 | 1942 |
| % | 72 | 27 | 1 | 100 |
| 12 meses | 1029 | 907 | 6 | 1942 |
| % | 53 | 46 | 0.3 | 100 |
| 2 años | 950 | 988 | 4 | 1942 |
| % | 49 | 51 | 0.2 | 100 |
| 3 años | 902 | 1035 | 5 | 1942 |
| % | 46 | 53 | 0.2 | 100 |
| 4 años | 892 | 1050 | 7 | 1942 |
| % | 45 | 54 | 0.3 | 100 |
| 5 años | 843 | 1094 | 5 | 1942 |
| % | 43 | 56 | 0.2 | 100 |

Tabla No.3 Proporción basal de CD4/CD8 basales y su respuesta anual al TAR

| CD4/CD8 | < 0.5 | 0.6 – 1 | > 1 | Total |
|-----------------|-----------------|----------------|---------------|--------------|
| Basales | 1871 | 58 | 13 | 1942 |
| % | 96 | 3 | 0.6 | 100 |
| 6 meses | 1759 | 149 | 34 | 1942 |
| % | 90 | 8 | 2 | 100 |
| 12 meses | 1654 | 235 | 53 | 1942 |
| % | 85 | 12 | 3 | 100 |
| 2 años | 1494 | 349 | 99 | 1942 |
| % | 77 | 18 | 5 | 100 |
| 3 años | 1300 | 488 | 154 | 1942 |
| % | 67 | 25 | 8 | 100 |
| 4 años | 1148 | 588 | 206 | 1942 |
| % | 59 | 30 | 11 | 100 |
| 5 años | 1041 | 624 | 277 | 1942 |
| % | 54 | 32 | 14 | 100 |

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

Se analizaron los datos mediante panel data analysis para evaluar la asociación de los niveles de CD4, CD8 y relación CD4/CD8 con las infecciones oportunistas diseminadas a través del tiempo incluyendo valores basales, a los 6, 12 meses, y cada año por 5 años en la cohorte de pacientes que están en seguimiento y con tratamiento ARV en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, esto con el propósito de determinar la progresión de la enfermedad en esta población, dado que se considera que la activación de estas células son factores que contribuyen a esta situación.

De 1942 pacientes con Diagnóstico de VIH en seguimiento en la Clínica # 17 del Hospital Roosevelt, incluidos en este estudio, podemos observar en la tabla # 1 las características demográficas de esta población, hay predominio de sexo masculino que equivale a 65 % del total de la población, 80 % se encuentran en rango de 15 a 45 años de edad, 9 % tienen conducta sexual tanto bisexual como homosexual, en cuanto a escolaridad hasta 17 % de la población son analfabetas, 56 % cursaron solo el nivel primario, 21 % son amas de casa y 10% agricultores.

Se observó que la distribución por edad de pacientes atendidos en la clínica No. 17 del Hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH y en tratamiento ARV es amplia, incluye a pacientes desde 15 hasta 60 años, lo que es similar a lo que está descrito en la literatura dado que con el uso de ARV la supervivencia de estos pacientes se ha incrementado (gráfica # 1)

Los niveles de CD4 y relación CD4/CD8 se incrementan a partir de los 6 meses de tratamiento (gráfica # 2, 4)

Se observó un importante descenso de CV, y cierta tendencia a la disminución en los niveles de CD8 a partir de 6 meses de tratamiento, como lo descrito en la literatura, indicando buena respuesta al tratamiento (gráfica # 3, 5)

A partir del sexto mes los niveles de CD8 empiezan a disminuir, sin que sean estadísticamente significativo, sin embargo es hacer notar que quienes han presentado IOD tienen una respuesta es más lenta.

Se observó la evolución en el tiempo de Niveles de CD8 y la relación con neoplasias definitorias de VIH en los pacientes a estudio, se analizó los rangos de CD8 en pacientes con y sin IOD, al tomar en cuenta todos los valores, estos no están asociados con neoplasias

definitorias de VIH $p=0.596$, al ajustar por CD8 basales, hay diferencia en los niveles en los pacientes con IOD en comparación con los pacientes sin IOD $p=0.03$ (gráfica # 6)

Al ajustar por niveles de CD8 basales no se encontró diferencia con Tuberculosis pulmonar $P=0.64$ y Extrapulmonar $p=0.95$. (gráfica # 8, 9)

Se observó la evolución en el tiempo de CD8 y la relación con Criptococosis en los pacientes a estudio, se analizó los rangos de CD8 en pacientes con y sin IOD, al tomar en cuenta todos los valores, estos no están asociados con Criptococosis, $p=0.67$ sin embargo al ajustar por CD8 basales, hay diferencia en los niveles en los pacientes con IOD en comparación con los pacientes sin IOD $p=0.001$ (gráfica # 11)

Al ajustar por niveles de CD8 basales no se encontró diferencia con Histoplasmosis $p=0.697$, Toxoplasmosis $p=0.537$, Citomegalovirus $p=0.297$ y N. Jirovci $p=0.33$. (gráfica 10, 12, 13, 14)

Se observó la evolución en el tiempo de los valores de CD4/CD8 y la relación con neoplasias definitorias de VIH en los pacientes a estudio, se analizó los rangos de CD4/CD8 en pacientes con y sin IOD, al tomar en cuenta todos los valores, estos están asociados con neoplasias definitorias de VIH $p=0.001$, sin embargo al ajustar por CD4/CD8 basales, hay diferencia en los niveles en los pacientes con IOD en comparación con los pacientes sin IOD $p=0.031$ (gráfica # 15)

Al hacer la relación CD4/CD8 en pacientes con y sin Infecciones Oportunistas diseminadas, al asociar todos los datos y ajustar por CD4/CD8 basales, no hay diferencia en Neoplasias no definitorias de VIH $p=0.145$, Tuberculosis Pulmonar $p=0.29$, Extrapulmonar $p=0.576$, Histoplasmosis $p=0.185$, Criptococosis $p=0.059$, Toxoplasmosis $p=0.893$, Citomegalovirus $p=0.792$ y N. Jiroveci $p=0.091$.

6. 1 CONCLUSIONES

6.1.1. Los pacientes con Tx. ARV presentaron mejoría clínica y descenso en los niveles de T CD8, esto como respuesta adecuada al tratamiento, por lo que no fue posible determinar la actividad de CD8 como marcador de progresión de la enfermedad.

6.1.2 Se observó que no existe diferencia en cuanto a la evolución de linfocitos T CD8 independientemente si los pacientes presentaban o no Infecciones Oportunistas.

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 Continuar el monitoreo en los niveles de CD4, CD8 y relación CD4/CD8 a través del tiempo en los pacientes con diagnóstico de VIH que asisten a la clínica de Enfermedades Infecciosas y de ésta manera conocer con mayor exactitud si los niveles de CD8 tienen impacto como marcador de progresión de la enfermedad

6.2.2 Incluir en estudios similares toda la corte de pacientes que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas para conocer de forma precisa la evolución y el impacto que tienen los Linfocitos T CD8 en ésta población

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mejía C, Villatoro G, Luarte ME. Historia, estadísticas, funciones del personal, algoritmos de diagnóstico y seguimiento adultos y niños. Rev Clínica de Enfermedades Infecciosas (Guatemala). 2008; 1:1. 26-44 y 147-176.
2. Fauci AS, Lane HC. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: Harrison Principios de medicina interna 17a edición. México: McGraw Hill Interamericana; 2009: vol. 1 p. 1137-1203.
3. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Retrovirus. En: Murray Microbiología médica 5ta edición. España: Elsevier; 2006 p 657- 674.
4. Crowe S, Mills J. SIDA y otras infecciones virales del sistema inmunitario. En: Parslow TG, Stites DP, Terr AL, Imboden JB editores. Inmunología básica y clínica 10ª edición. México: El Manual Moderno S.A.; 2001: p 751-766.
5. Organización Mundial de la Salud: WHO recommendations for clinical mentoring to support scale-up of HIV care, antiretroviral therapy and prevention in resource-constrained settings [en línea]. Geneva: WHO; 2005; 1:1 [Consultado 27 de Mayo 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/clinicalmentoring.pdf>
6. Tsoukas CM, Bernard NF. Markers predicting progression of immunodeficiency virus-related disease. Clin Microbiol Rev 1996; 7:14-28.
7. Terres AM. Estado actual de la evaluación y manejo del paciente HIV con métodos de laboratorio. Rev Mex Pat Clin 1998; 45(3):137-53.

8. Anton F, Labarga P, Pinilla J y col. Lymphocyte subpopulations, neopterin, and beta-2microglobulin: relationship with clinical stage, risk or progression to AIDS and presence of active infection in HIV infections. *EnfInfeccMicrobiolClin* 1993; 11: 373-7.
9. Roy S, Morrow WJ, Christian C y col. Persistent immune complexes and abnormal CD4/CD8 ratios in HIV infection. *J Acquir Immune DeficSyndr* 1990; 3(2): 134-8.
10. Reddy MM, Grieco MH. Elevated levels of circulating immune complexes in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Lab Anal* 1990; 4(2): 95-8.
11. Fiscus S, Folds J, van der Horst C. Infectious immune complexes in HIV-1 infected patients. *Viral Immunol* 1993; 6: 135-41.
12. Roy SW, Morrow JW, Christian C y col. Persistent immunocomplexes and abnormal CD4/CD8 relation in HIV infection. *Acquired DeficSyndr* 1990; 3:134-8.
13. Daniel V, Susal C, Weimer R y col. Association of viral load in plasma samples of HIV-infected hemophilia patients with autoantibodies and gp120-containing immune complexes on CD4+ lymphocytes. *Immunol-Lett* 1998; 60(2-3):179-87.
14. Sinicco A, Biglino a, Sciandra M y col. Cytokine network and acute primary HIV-1 infection. *AIDS* 1993; 7(9): 1167-72.
15. Fahey J. Cytokines, plasma immune activation markers, and clinically relevant surrogate markers in human immunodeficiency virus infection. *ClinDiagn Lab Immunol* 1998; 5: 597-603.
16. Prince HE, Kleinman S, Czaplicki C, y col. Interrelationships between serologic markers of immune activation and T lymphocyte subsets in HIV infection. *J Acquir Immune DeficSyndr* 1990; 3(5); 525-30.
17. Zaunders J Carr A, McNally L, y col. Effects of primary HIV-1 infection on subsets of CD4+ and CD8+ T lymphocytes. *AIDS* 1995; 9(6): 561-6.
18. Schlumpberger JM, WoldeTsadik G, Yao JF, y col. CD8+ lymphocyte counts and the risk of death in advanced HIV infection. *J FamPract* 1994; 38(1): 33-8.

19. Chevret S, Roquin h, Ganne P, y col. Prognostic value of an elevated CD8 lymphocyte count in HIV infection. Results of a prospective study of 152 asymptomatic HIV positive individuals. *AIDS* 1992; 6(11): 1349-52.
20. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, y col. Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expresión. *J AcquirImmuneDeficSyndrhumRetrovirol* 1997; 16(2): 83-92.
21. Del Prete G, Maggi E, Pizzolo G, y col. C38, Th-2 cytokines and HIV infection: a complex and fascinating link. *Immunol Today* 1995; 16(2): 76-80.
22. Caproni M, Bianchi B, D'Elios MM, y col. In vivo relevance of CD30 in atopic dermatitis. *Allergy* 1997; 52(11): 1063-70.
23. Pizzolo G, Vinante F, Nadali G, y col. High serum level of soluble CD30 in acute primary HIV-1 infection. *ClinExplImmunol* 1997; 108(2): 251-3.
24. Karpatkin S, Nardi MA, Hymes KB. Sequestration of antiplatelet GPIIIA antibody in rheumatoid factor immune complexes of human immunodeficiency virus-1 thrombocytopenic patients. *ProcNatlAcadSci USA* 1995; 92(6): 2263-7.
25. Füst G, Dierich M, Hidvégi T. Role of humoral factors in the progression of HIV disease. *Immunol Today* 1995; 16: 167-9.
26. Phillips AN, Lee CA, Elford J, y col. p24 antigenaemia, CD4 lymphocyte counts and the development of AIDS. *AIDS* 1991; 5(10):1217-22.
27. Erb P, Krauchi S, Burgin D, y col. Quantitative antip24 determinations can predict the risk of vertical transmission. Swiss HIV and Pregnancy Collaborative Study Group. *J Acquir Immune DeficSyndr* 1994; 7(3): 261-4.
28. Moore JP, Coa Y, Ho DD, y col. Development of the anti-gp120 antibody response during seroconversion lo human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol* 1994; 68(8): 5142-55

29. Ugen KE, Goedert JJ, Boyer J, y col. Vertical transmission of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Reactivity of maternal sera with glycoprotein 120 and 41 peptides from HIV type 1. *J Clin Invest* 1992. 89: 1923-30.
30. Fujii Y, Ito M, Ikuta K. Evidence for the role of human immunodeficiency virus type 1 Nef protein as a growth inhibitor to CD4+ T lymphocytes and for the blocking of the Nef function by anti-Nef antibodies. *Vaccine* 1993; 11 (8): 837-47.
31. Sato AI, Balamuth FB, Ugen KE y col. Identification of CD7 glycoprotein as an accessory molecule in HIV-1-mediated syncytium formation and cell free infection. *J Immunol* 1994; 152(10): 5142-52.
32. Koot M, Keet LP; Vos AH, y col. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4+, cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med* 1993; 118(9): 681-8.
33. Clementi M, Menzo S, Bagnarelli P, y col. Clinical use of quantitative molecular methods in studying human immunodeficiency virus type 1 infection. *ClinMicrobiol Rev* 1996; 9:135-47.
34. Revets H, Marrisens D, De Wit S, y col. Comparative evaluation of NASBA HIV-1 RNA QT, AMPLICOR HIV Monitor and QUAN-TIPLEX HIV RNA assay, three methods for quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. *J ClinMicrobiol* 1996; 34: 1056-64.
35. Wong JK, Hezareh M, Günthard HF, y col. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997; 278:1291-1300.
36. Pedersen C, Katzenstein T, Nielsen C, y col. Prognostic value of serum HIV-RNA levels at virologic steady state after seroconversion: relation to CD4 cell count and clinical course of primary infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 16(2): 93-9.
37. Informe mundial: ONUSIDA, informe sobre la epidemia mundial de sida2013.ONUSIDA/JC2502/1/S.

VIII. ANEXO

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Linfocitos T CD8 como marcador en la progresión de la enfermedad en pacientes VIH.

BOLETA RECOLECTORA DE DATOS

Código Clínica: _____

Sexo: M F

Conducta Sexual:

Heterosexual Homosexual Bisexual Transexual

Edad: _____

Estado Civil: Casado Soltero Unido Viudo

Separado/divorciado

Escolaridad: Analfabeto Primaria Secundaria Diversificado
Universitario

Profesión: Ama de Casa Trab. Com. Sexual Agricultor Albañil Piloto
Trabajador público Comerciante Otros _____

Fecha Dx VIH: ____/____

| | BASAL | | 3 MESES | | 6 MESES | | 12 MESES | |
|---|-------|----|---------|----|---------|----|----------|----|
| Conteo CD4+ (mm ³) | | | | | | | | |
| Conteo CD8+ (mm ³) | | | | | | | | |
| Carga Viral (copias/ml) | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No |
| Neoplasiasdefinitorias de SIDA | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No |
| Neoplasias ^{no} definitorias de SIDA | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No |
| TB Pulmonar | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No |
| TB Extrapulmonar | | | | | | | | |
| Histoplasmosis | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No |
| Cryptococcosis | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No |
| Toxoplasmosis Cerebral | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No |
| Citomegalovirus | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No |
| P. jiroveci | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No |

| | ESQUEMA 1 | ESQUEMA 2 |
|------------------------|-----------|-----------|
| Esquema de Tratamiento | | |

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada "LINFOCITOS T CD8 COMO MARCADOR EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL." para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.