



UNIVERSIDAD DE IXTLAHUACA CUI



INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO

Clave 091-Q

“ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE CARGA VIRAL Y CONTEO CELULAR CD4 Y CD8 EN MUESTRAS SANGUÍNEAS RECIBIDAS DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2016 EN EL LABORATORIO CLÍNICO DEL CENTRO MÉDICO ISSEMYM.”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

p. Q.F.B ARANTZA BEATRIZ NÁJERA RAMÍREZ

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. en C. JONNATHAN GUADALUPE SANTILLÁN BENÍTEZ

Ixtlahuaca, Estado de México.



VOTO APROBATORIO

Toda vez que el trabajo de evaluación profesional, ha cumplido con los requisitos normativos y metodológicos, para continuar con los trámites correspondientes que sustentan la evaluación profesional, de acuerdo con los siguientes datos:

Nombre del pasante	ARANTZA BEATRIZ NAJERA RAMIREZ				
Licenciatura	QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO	N° de cuenta	0912142	Generación	2012-2017
Opción	TESIS	Escuela de Procedencia	UNIVERSIDAD DE IXTLAHUACA cui		
Nombre del Trabajo para Evaluación Profesional	Análisis de los resultados de carga viral y conteo celular CD4 y CD8 en muestras sanguíneas recibidas de Enero a Diciembre de 2016 en el laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMym				

	NOMBRE	FIRMA DE VOTO APROBATORIO	FECHA
ASESOR	Dr. EN C. JONNATHAN GUADALUPE SANTILLAN BENITEZ		16/11/2017
COASESOR ASESOR EXTERNO (Sólo si aplica)	Q.F.B. EDELMIRA MEJÍA GARCÍA		16/11/2017

	NOMBRE	FIRMA Y FECHA DE RECEPCIÓN DE NOMBRAMIENTO	FIRMA Y FECHA DE ENTREGA DE OBSERVACIONES	FIRMA Y FECHA DEL VOTO APROBATORIO
REVISOR	Dr. EN C. ALONSO RUBEN TESCUCANO ALONSO	18/11/17 	25/11/17 	06/12/17 
REVISOR	Dr. EN C. ENRIQUE MORALES AVILA	22/11/17 	30/11/17 	22/01/18 

Derivado de lo anterior, se le **AUTORIZA LA REPRODUCCIÓN DEL TRABAJO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL** de acuerdo con las especificaciones del **anexo 8.7** "Requisitos para la presentación del examen de evaluación profesional".

	NOMBRE	FIRMA	FECHA
ÁREA DE EVALUACIÓN PROFESIONAL	Dr. en CQB. DANIEL LEOCADIO VICTORIA		23/01/18



El presente estudio se realizó en el Centro Médico ISSEMyM, en la Ciudad de Toluca, siendo resultado de un esfuerzo de investigación, no sólo porque implica la elaboración del presente acto, sino porque es un trabajo que lleva consigo una responsabilidad moral, civil e incluso institucional dado que la población derechohabiente es un mosaico de opciones de análisis para las entidades nosológicas que hoy en día han mostrado cambios en los patrones de comportamiento y diagnóstico.

#### *Agradecimientos*

*Le agradezco a Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.*

*A mi familia por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.*

*Y de manera especial, agradezco al Dr. Santillán, asesor y director de tesis quien me ha brindado su confianza, apoyo, dedicación y compromiso para lograr el desarrollo de esta investigación.*

*Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.*

## RESUMEN

**Introducción.** La infección por VIH se encuentra presente en México desde el año 1983, desde esa fecha a la actualidad, ha constituido un problema de salud pública, los pacientes diagnosticados requieren de pruebas como la carga viral la cual sirve para determinar la cantidad de VIH que hay en la sangre y el conteo de células CD4 y CD8 que son indicadores para valorar la respuesta inmune del paciente. **Objetivo.** Analizar los resultados de carga viral y conteo celular CD4 y CD8 en pacientes adultos del Centro Médico ISSEMyM en el periodo comprendido de Enero 2016 a Diciembre 2016. **Material y Método.** Estudio retrospectivo transversal en el que se analizó una población total de 441 resultados de pacientes Adultos que incluyeron ambos, 88 Mujeres (20%) y 353 Varones (80%), a su vez se clasificaron en grupos de edad, considerando 3 categorías de adultez: Adulto Joven de 18- 40 años, Adulto Maduro de 41-60 años y Senectud de 61-91 años; obteniendo medidas de tendencia central y de asociación. Se utilizó el método analítico PCR en tiempo real para el análisis de las muestras de carga viral y la determinación del conteo celular por medio de citometría de flujo. **Discusión de resultados.** Se revisaron y analizaron los resultados de carga viral, logaritmo de carga viral, conteo de células CD3, CD4 y CD8, y relación de células CD4 y CD8, las asociaciones más relevantes encontradas fueron la existencia de resultados significativos entre todas las variables analizadas de carga viral y el conteo celular con respecto al sexo: carga viral  $p= 0.012$ , logaritmo de carga viral  $p= 0.012$ , CD4  $p= 0.049$ , CD8  $p= 0.000$ , CD4/CD8  $p= 0.000$  y CD3  $p= 0.006$  con  $\bar{x}= 1490.11\pm 1029.77$  copias/ml para carga viral,  $\bar{x}= 1.92\pm 24.09$  copias/ml para logaritmo de carga viral,  $\bar{x}= 457.85\pm 263.74$  células/ $\mu$ L para CD4,  $\bar{x}= 546.57\pm 290.61$  células/ $\mu$ L para CD8,  $\bar{x}= 0.9655\pm 0.61492$  para CD4/CD8 y  $\bar{x}= 1035.39\pm 485.40$  células/ $\mu$ L para el sexo femenino, mientras que el sexo masculino obtuvo  $\bar{x}= 60196.54\pm 953421.77$  copias/ml para carga viral,  $\bar{x}= 5.89\pm 45.53$  copias/ml para logaritmo de carga viral,  $\bar{x}= 404.68\pm 245.86$  células/ $\mu$ L para CD4,  $\bar{x}= 731.17\pm 397.80$  células/ $\mu$ L para CD8,  $\bar{x}= 0.6770\pm 0.52979$  para CD4/CD8 y  $\bar{x}= 1191.71\pm 511.64$  células/ $\mu$ L, lo que representa significancia estadística. **Conclusión.** Este conocimiento sobre los resultados de las pruebas permite analizar, la evolución o progresión del virus mostrándose una mayor incidencia en el sexo masculino y adultos maduros, además de la necesidad de implementar este tipo de pruebas dentro del laboratorio clínico.

**“ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE CARGA VIRAL Y CONTEO CELULAR CD4 Y CD8 EN MUESTRAS SANGUÍNEAS RECIBIDAS DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2016 EN EL LABORATORIO CLÍNICO DEL CENTRO MÉDICO ISSEMYM.”**

## ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	8
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	8
<b>ÍNDICE DE GRÁFICAS</b> .....	9
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	10
<b>ANTECEDENTES</b> .....	13
<b>CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO</b> .....	15
1.1 ¿Qué es el VIH?.....	16
1.2 Virus del VIH .....	16
1.3 Estructura del VIH .....	17
1.4 Inmunidad frente a los virus.....	19
1.4.1 Inmunidad innata .....	20
1.4.2 Inmunidad adaptativa.....	20
1.5 Replicación viral .....	22
1.6 Fases del ciclo de replicación viral .....	22
1.7 Destrucción linfocitaria .....	23
1.8 Diversidad genética del VIH .....	25
1.9 Evolución de la enfermedad .....	25
1.10 Fases de la infección.....	26
1.11 Infección primaria .....	27
1.12 Inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH .....	28
1.13 Formas de contagio.....	28
1.14 Diagnóstico .....	30
1.15 Pruebas de confirmación para el diagnóstico del VIH.....	31
1.16 Pruebas de detección de anticuerpos del VIH .....	31
1.17 Pruebas para el seguimiento de pacientes con VIH.....	31
1.17.1 Conteo celular CD4 y CD8 .....	31
1.17.2 Carga viral .....	33
1.17.3 Pruebas complementarias .....	35
1.18 Tratamiento .....	36
2.- Planteamiento del problema.....	37

3.- Justificación .....	37
4.- Hipótesis .....	38
5.- Objetivo general.....	38
6.- Objetivos específicos .....	39
<b>CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA.....</b>	<b>40</b>
2.1 Materiales y métodos .....	41
2.1.1 Diseño Metodológico .....	41
2.1.2 Definición de Datos (Universo) .....	41
2.1.3 Tamaño de Muestra .....	41
2.1.4 Criterios Metodológicos .....	41
2.1.4.1 Criterios de Inclusión .....	41
2.1.4.2 Criterios de Exclusión.....	42
2.1.4.3 Criterios de Eliminación.....	42
2.2 Diagrama de Flujo .....	43
2.3 Metodología.....	44
2.3.1 Análisis Estadístico.....	44
2.4 Ética de la Investigación.....	46
2.5 Operacionalización de variables.....	46
2.5.1 Variables .....	47
<b>CAPÍTULO 3. RESULTADOS .....</b>	<b>48</b>
<b>CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>72</b>
<b>CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>81</b>
<b>CAPÍTULO 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>83</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Operacionalización de variables.....	46
Tabla 2 Variables independientes.....	47
Tabla 3 Población general .....	49
Tabla 4 Clasificación por edad de la población .....	50
Tabla 5 Distribución de la Población Femenino y Masculino.....	51
Tabla 6 Distribución de la Población Adulto Joven, Adulto Maduro, Adulto Mayor .....	52
Tabla 7 Distribución de la Población Adulto Joven, Adulto Maduro, Adulto Mayor, sexo Femenino.....	53
Tabla 8 Distribución de la Población Adulto Joven, Adulto Maduro, Adulto Mayor, sexo Masculino .....	54
Tabla 9 Diagnósticos .....	55

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Estructura del virion del VIH-1 .....	19
Figura 2 Ciclo viral de la infección por VIH-1 .....	23
Figura 3 Diagrama de la citometría de flujo .....	45
Figura 4 Esquema de la reacción de la cadena de la polimerasa .....	45



## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 Diagnósticos.....	58
Gráfica 2 Servicios.....	59
Gráfica 3 Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las tres categorías de edad con respecto a la variable analizada de carga viral.....	60
Gráfica 4 Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las tres categorías de edad con respecto a la variable analizada de logaritmo de carga viral .....	61
Gráfica 5 Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las tres categorías de edad con respecto a la variable analizada de CD4.....	62
Gráfica 6 Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las tres categorías de edad con respecto a la variable analizada de CD8.....	63
Gráfica 7 Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las tres categorías de edad con respecto a la variable analizada de CD4/CD8.....	64
Gráfica 8 Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las tres categorías de edad con respecto a la variable analizada de CD3.....	65
Gráfica 9 Diagrama de caja y bigote de acuerdo a ambos sexos con respecto a la variable analizada de carga viral .....	66
Gráfica 10 Diagrama de caja y bigote de acuerdo a ambos sexos con respecto a la variable analizada de logaritmo de carga viral .....	67
Gráfica 11 Diagrama de caja y bigote de acuerdo a ambos sexos con respecto a la variable analizada de CD4.....	68
Gráfica 12 Diagrama de caja y bigote de acuerdo a ambos sexos con respecto a la variable analizada de CD8.....	69
Gráfica 13 Diagrama de caja y bigote de acuerdo a ambos sexos con respecto a la variable analizada de CD4/CD8.....	70
Gráfica 14 Diagrama de caja y bigote de acuerdo a ambos sexos con respecto a la variable analizada de CD3.....	71

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AIDS** del inglés Acquired Immune Deficiency Syndrome

**AJ** Adulto Joven

**AM** Adulto Mayor

**Am** Adulto maduro

**CCL** Colecistitis crónica

**CCR5** c-c quimiocina receptora de tipo 5

**CD3** Cúmulo de diferenciación 3

**CD4** Cúmulo de diferenciación 4

**CD8** Cúmulo de diferenciación 8

**cels/uL** células por microlitro

**core** del inglés cápside

**copias/mL** copias de RNA por mililitro

**CXCR4** cxc quimiocina receptora de tipo 4

**DM** Diabetes Mellitus

**DM2** Diabetes Mellitus 2

**DNA** Acido desoxirribonucleico

**ELISA** del inglés *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas)

**Env** Gen env

**ERC** Enfermedad Renal Crónica

**Fx** Fractura

**GRID** del inglés Gay-related Immune Deficiency Syndrome

**gp20** Glicoproteína 20

**gp 120** Glicoproteína 120

**gp41** Glicoproteína 41

**Gag** Gen gag

**HTLV I** Virus linfotrófico de células I

**HTLV II** Virus linfotrófico de células II

**HTLV III** Virus linfotrófico de células III

**HAS** Hipertensión arterial sistémica

**IBM SPSS** del inglés *Statistical Package for the Social Science* (Paquete Estadístico para Ciencias Sociales)

**IFN** Interferón

**IgG** Inmunoglobulina G

**IgM** Inmunoglobulina M

**IFI** Inmunofluorescencia indirecta

**ISSEMyM** Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios

**IVU** Infección de vías urinarias

**KDOQI** del inglés Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

**LAV** Virus asociado con linfadenopatía

**LIA** Análisis inmunoenzimático lineal

**MHC** Complejo mayor de histocompatibilidad

**MPD** Trastorno de personalidad múltiple

**NAC** Neumonía adquirida en la comunidad

**NPLP** No Progresores a Largo Plazo

**NK** Natural Killer

**PCR** Reacción en cadena de la polimerasa

**ACTP** Angioplastia coronaria transluminal percutánea

**Pol** Gen Pol

**RIPA** Análisis por radioinmunoprecipitación

**RNA** Ácido ribonucleico

**STBD** del inglés Starch binding domain-containing protein

**Tb** Tuberculosis

**VIH 1** Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1

**VIH 2** Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 2

**Vpr** Proteína viral

## ANTECEDENTES

Los primeros casos del VIH fueron descritos en 1981, en Estados Unidos principalmente en zonas urbanas cuando algunos hombres jóvenes empezaron a ser víctimas de infecciones oportunistas antes desconocidas, también se notificaron infecciones similares en África, el Caribe y Europa; el VIH era claramente una enfermedad epidémica. La mayoría de esos jóvenes murieron, y se improvisó un sin número de hipótesis discrepantes, pero desde muy pronto se sospechó que la causa era un patógeno vírico transmitido por la sangre, primero entre la comunidad homosexual y después, a partir de 1983, entre la población heterosexual. En 1983 el investigador Luc Montagnier y otros investigadores descubrieron un nuevo agente patógeno: un retrovirus con tropismo por las células CD4 que organizan la inmunidad celular y protegen al ser humano de una gran diversidad de patógenos víricos, micobacterianos y fúngicos [9,1, 38].

En 1982 se le dio el nombre de Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), en español síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Y así se descartaron otras denominaciones que se habían utilizado al principio, como gay cáncer o GRID (Gay-related Immune Deficiency). En el mismo año se observó que la enfermedad afectaba no sólo a la población homosexual sino también a los hemofílicos y a los drogadictos por vía intravenosa [1, 44, 51].

En 1984 se identificó la molécula CD4 como el receptor para el VIH, que permite la entrada viral a los linfocitos y macrófagos evento de primordial importancia para entender el ciclo biológico del virus y posteriormente la comprobación de la relación entre la caída de los CD4+ y el incremento de la carga viral medida por PCR con el desarrollo del SIDA, representaron el punto de partida para guiar a los clínicos hacia un correcto monitoreo del curso natural de la infección, calcular el riesgo de desarrollar complicaciones y decidir el mejor momento para instaurar intervenciones preventivas [9, 39, 66].

A partir de 1985 ya se pudieron hacer pruebas de análisis de sangre (ELISA) para detectar la presencia del VIH. Estas pruebas de primera generación se basaban en la detección de anticuerpos a dicho virus mediante, usaban como base antigénica un lisado vírico, y se detectaban los anticuerpos a los 40 días de la infección [10, 62, 70, 71].

Fue en el año de 1986 cuando se le designó el nombre de Virus de la Inmunodeficiencia Humana, propuesto por el Comité de Taxonomía en Virología, y anteriormente el virus

había adquirido otros nombres como: virus linfotrópico T humano tipo III (HTLV-III), virus asociado con linfadenopatía (LAV), virus relacionado con el SIDA [1, 43,44].

A pesar de los logros mencionados, los años transcurrieron con gran preocupación al saber que el VIH representaba una condena a muerte en pocos meses por enfermedades oportunistas típicamente infecciosas, este periodo finalizaría con el desarrollo racional de fármacos antirretrovirales. Sin el conocimiento del ciclo viral y de la identificación de los blancos potenciales que intervienen la replicación del VIH, hubiera sido imposible fabricar los fármacos antirretrovirales [3, 46, 45].

El primer fármaco antirretroviral: La Zidovudina, con capacidad de bloquear la enzima transcriptasa reversa fue descubierta en 1987 [2, 66, 67].

En 1987 se introdujeron las técnicas de segunda generación que incorporaban como antígenos proteínas recombinantes y péptidos sintéticos, detectándose los anticuerpos a los 33-35 días tras la infección [10, 71, 76].

En 1994 las técnica de ELISA adquirió el formato “en sándwich”, la cual se denominó ELISA de tercera generación, detectan anticuerpos de clase IgG e IgM, y por ello se acorta el período ventana a 22 días [10, 62, 70, 71].

Actualmente ya se cuenta con las técnicas de cuarta generación que permiten la detección simultánea de anticuerpos y antígeno p24, reduciéndose el período ventana a 13-15 días, es decir, se aproxima casi a la detección de ARN-VIH [10, 70, 71, 76].

## **CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO**

## 1.1 ¿Qué es el VIH?

VIH significa virus de inmunodeficiencia humana y es el causante de esta famosa infección, estas siglas se pueden referir al virus y a la infección que causa [2,43, 77].

SIDA por otro lado significa síndrome de inmunodeficiencia adquirida y esta es la fase más avanzada de infección por dicho virus [2, 44, 51].

El VIH ataca y destruye las células CD4 del sistema inmunitario que son las que combaten las infecciones. La pérdida de células CD4 dificulta la lucha del cuerpo contra las infecciones y ciertas clases de cáncer. Sin tratamiento, el VIH puede gradualmente destruir el sistema inmunitario y evolucionar a la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH [2, 39,40, 55].

\*\*\*Debido a la terminología adecuada se considera en este trabajo que SIDA sea reemplazado por inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH.\*\*\*

## 1.2 Virus del VIH

El VIH es perteneciente a la familia de los retrovirus y, dentro de estos, a la familia Retroviridae, los cuales son virus RNA, son llamados así por poseer una enzima denominada transcriptasa reversa que es básica para completar el ciclo vital de los miembros de esta familia al crear DNA del RNA viral. La familia *Retroviridae* engloba un gran número de especies virales que infectan a vertebrados [17,20, 44, 50, 77].

Esta familia, a su vez, se ha subdividido en tres géneros: *Oncovirinae*, *Lentivirinae* y *Spumavirinae*. Las dos primeras provocan numerosas enfermedades contagiosas en animales, desde tumores a enfermedades neuronales e inmunodeficiencias. El género *Oncovirinae* comprende cinco grupos, y todos presentan la propiedad de inducir la formación de tumores. El género *Spumavirinae* posee la capacidad de inducir vacuolas, y las células infectadas presentan un aspecto espumoso. El género *Lentivirinae* se caracteriza por producir infecciones de evolución lenta. Los retrovirus contienen ácido ribonucleico (RNA) de cadena sencilla y positiva como material genético. Poseen dos copias de RNA por partícula viral y son diploides [17,20, 44, 51].



Patógenos para el humano: oncovirus y lentivirus. Dentro de los oncovirus se encuentran HTLV-I, que está asociado a neoplasias malignas de células T y alteraciones neurológicas y HTLV-II, este sigue en duda aún de ser patógeno y asociado a leucemia de células peludas [17, 51, 77].

La familia de los lentivirus incluye a dos tipos de VIH: tipo 1 y tipo 2, los cuales se distinguen claramente desde el punto de vista epidemiológico. Sus secuencias genómicas difieren en un 55%. El VIH-1 es un retrovirus con RNA monocatenario. El tipo 1 está diseminado por todo el mundo y el cual es el responsable de la mayoría de los casos de infección por VIH y el tipo 2 se encuentra restringido a África Oeste y países con lazos con los EUA, principalmente en individuos con viajes a zonas de alta prevalencia. El VIH-2 también puede causar inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH, sin embargo, en estudios seroepidemiológicos se ha documentado que tiene un periodo de incubación (entre la adquisición del virus y el desarrollo de la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH) más largo que el de VIH-1 y que oscila entre 15 y 20 años. A pesar de que VIH-2 es raro fuera de África es importante considerar su interacción con VIH-1 [17, 47, 51, 57].

### **1.3 Estructura del VIH**

El virión del VIH-1 es una estructura icosaédrica que contiene 72 proyecciones (glicoproteínas) y que es característicamente cubierta por una capa lipídica [17, 43, 47, 50].

La partícula viral tiene forma esférica, con un diámetro de 80 a 100 nm, y una estructura de 3 capas: la interna que contiene un nucleoide en forma de cono truncado constituido por el RNA diploide, la nucleoproteína y las enzimas víricas; una intermedia formada por una nucleocápside icosaédrica y una tercera, exterior o envoltura, derivada de la célula huésped. En la envoltura se insertan las glicoproteínas como 72 proyecciones externas constituidas por trímeros de la glicoproteína 120 (gp120), lo que supondría la existencia de 216 moléculas de gp120 por virión y los antígenos de histocompatibilidad de clases I y II que derivan de la célula huésped [23, 43, 47, 53, 56].

Cada partícula viral del VIH-1 está compuesta de dos copias idénticas de RNA de una sola cadena, el cual se encuentra empacado en una cubierta proteica o cápside (denominada en inglés "core"). Esta cápside forma parte de un complejo proteico en el interior o centro de la partícula viral, el cual está conformado por tres proteínas estructurales mayores. Dentro de la cápside encontramos todos los productos de otro gene estructural denominado pol, los cuales son básicos para los pasos tempranos del ciclo vital del virus, así como para la conformación final de las partículas virales antes de salir de la célula huésped. La cápside está rodeada de una cubierta lipídica que es derivada de la membrana celular de la célula huésped infectada, cubierta en la que están embebidas las glicoproteínas de membrana gp120 y gp41, que derivan del tercer gene estructural o env y que se encuentran abundantemente glicosiladas, un factor que es de gran importancia para el reconocimiento de los receptores de las células blanco. Como consecuencia lógica de la adquisición de la cubierta lipídica en ella protruyen varias moléculas de origen celular, incluyendo antígenos de histocompatibilidad clase I y clase II [23, 50, 51, 56].

El blanco principal del VIH-1 es linfocito T CD4 aunque también puede infectar a macrófagos y otros linfocitos, células de sostén (glía) del sistema nervioso central y neuronas, células enterocromafines del intestino y células dendríticas incluyendo las células de Langerhans, así como precursores de médula ósea. La entrada a estas células depende de la identificación de receptores específicos entre los que destaca la molécula CD4 y los correceptores, como CCR5 correceptor en macrófagos, y CXCR4 correceptor en linfocitos T. Se origina una serie de cambios en la estructura viral, a nivel de las glicoproteínas de superficie que desemboca en la fusión de las membranas viral y celular y la internalización del virión al contacto del VIH-1 con el receptor y correceptor [17,23, 47, 49, 61, 75, 90].

La transcriptasa reversa es la enzima que además de hacer la copia del material genético viral RNA y lo convierte a una cadena simple de DNA, también complementa esta cadena para crear un DNA de doble cadena, que pueda incorporarse al material genético de la célula huésped (integración) en donde se denomina provirus. Después de la internalización se realiza la transcripción reversa con la formación de DNA del RNA viral [17,23, 45, 46, 51, 90].

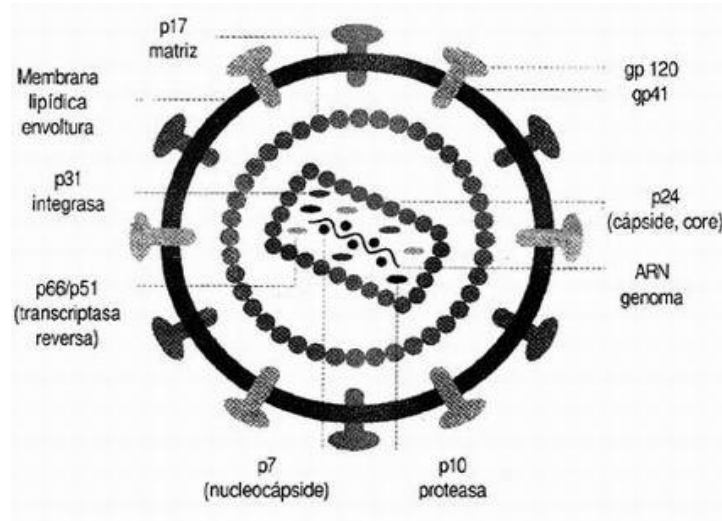


Figura 1. Estructura del virion del VIH-1

#### 1.4 Inmunidad frente a los virus

Los virus son microorganismos intracelulares obligados, que generalmente ingresan a las células susceptibles usando como receptores las moléculas normales de superficie celular. Por ejemplo: el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se absorbe a la célula por medio de una glicoproteína de la envoltura viral (Gp 120) que se une al receptor CD4 de superficie, en este proceso también participan como coreceptores otras moléculas de superficie celular [45, 49, 61, 75].

La replicación viral puede interferir con la síntesis proteica celular y provocar la muerte de la célula por lisis, liberándose muchas partículas virales nuevas (virus citolíticos) [51, 57, 61, 75,90].

Otros virus pueden causar infecciones latentes y permanecer quiescentes por largos períodos de tiempo, sin conducir a la muerte inmediata de la célula huésped [51, 57].

La inmunidad contra los virus debe ser capaz de actuar en las distintas poblaciones de células infectadas (dado que distintos virus infectan distintas células). Dicho mecanismo inmunitario opera a dos niveles: previo a la invasión celular, en la etapa inicial de la

infección y después de la invasión cuando los virus son inaccesibles a los anticuerpos y fagocitos [46, 45, 49].

#### **1.4.1 Inmunidad innata**

En primer lugar, la infección viral estimula la producción, por parte de las células infectadas, de IFN tipo 1 (que comprende dos grupos serológicamente distintos, el  $\alpha$  y el  $\beta$ ). El IFN tipo 1 tiene muchas acciones biológicas. En principio inhibe la replicación viral estimulando la síntesis de enzimas celulares que interfieren con la replicación del ácido ribonucleico (ARN) o desoxirribonucleico (ADN) viral. Su acción antiviral también es ejercida sobre las células vecinas no infectadas, que quedan así protegidas de la infección. Además, el IFN tipo 1 inhibe la proliferación celular por inducción de las mismas enzimas mencionadas anteriormente y de otras que actúan inhibiendo la síntesis de aminoácidos. También aumenta el potencial lítico de las células NK cuya función principal es matar las células infectadas por virus. Por último, modula la expresión de moléculas MHC, aumentando la expresión de las moléculas MHC clase I e inhibiendo las de clase II. Así mejora la eficiencia de los linfocitos T citolíticos que reconocen antígenos extraños asociados a moléculas MHC de clase I [43, 46, 47, 61].

En segundo lugar, las células NK lisan muchas células infectadas por virus, constituyendo uno de los mecanismos efectores principales en los estadios iniciales de la infección viral. Además del IFN tipo 1, el IFN- $\gamma$ , el TNF y la IL-2, aumentan el potencial lítico de estas células [43, 47].

#### **1.4.2 Inmunidad adaptativa**

La inmunidad específica contra virus está mediada tanto por mecanismos celulares como humorales [47, 50].

En las etapas iniciales de la infección, los anticuerpos específicos antivirales son muy importantes. Los dirigidos contra las proteínas de envoltura o de las cápsidas virales que participan en la adsorción, impiden la unión con el receptor celular y por lo tanto el ingreso

a la célula susceptible; éstos son llamados anticuerpos neutralizantes. Además, opsonizan a los virus, mejorando las funciones fagocíticas, aunque también pueden facilitar la infección de aquellas células portadoras de receptores Fc. La activación del complemento también puede participar de la inmunidad mediada por anticuerpos, principalmente lisando virus envueltos y promoviendo la fagocitosis [47, 50, 51, 57].

La inmunidad humoral es un componente importante de la respuesta inmune contra los virus, pero no es suficiente para erradicar muchas infecciones virales. Los anticuerpos tienen efecto protector, sólo en las primeras etapas de la infección viral; además, es importante destacar que su capacidad neutralizante in vitro, tiene poca correlación con la capacidad protectora in vivo y que es difícil transferir inmunidad antiviral a animales no inmunes sólo con anticuerpos purificados [50, 51].

Un mecanismo fundamental de la inmunidad específica contra las infecciones virales establecidas está constituido por los linfocitos T citotóxicos, fundamentalmente los linfocitos T CD8+ que reconocen antígenos virales asociados a moléculas MHC clase I, sintetizados en el interior de las células infectadas. Es importante recordar que las moléculas MHC de clase I están en la superficie de cualquier tipo celular. Para su diferenciación y activación, los linfocitos T citotóxicos requieren dos tipos de señales; la primera es el reconocimiento específico del antígeno en la célula blanco en asociación al MHC clase I y la segunda son citoquinas producidas por las células T CD4+ que reconocen antígenos virales asociados a MHC clase II [50, 51].

Los linfocitos T citotóxicos diferenciados, ejercen su efecto antiviral por tres mecanismos:

- a) lisis de las células infectadas por liberación de gránulos que contienen, entre otras macromoléculas, una proteína formadora de poros (perforina o citolisina);
- b) estimulación de enzimas intracelulares que degradan los genomas virales;
- c) secreción de citoquinas, más específicamente IFN- $\gamma$  y linfotóxina (LT), en menor grado IL-2. Aunque estas células producen citoquinas, no lo hacen en cantidades suficientes o en los tipos necesarios para generar la diferenciación completa de sus precursores en linfocitos T citolíticos activos y diferenciados; de ahí la necesidad de las citoquinas producidas por las células T CD4+ [57, 61, 63].

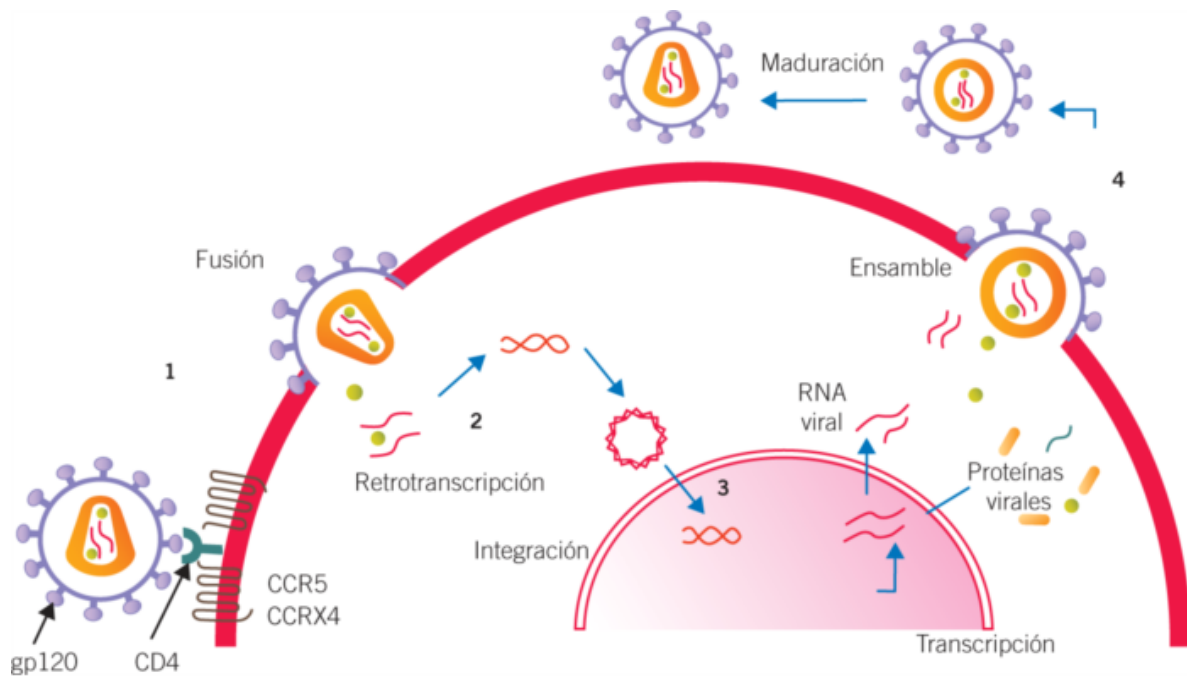
## **1.5 Replicación viral**

El ciclo de replicación del VIH se subdivide en etapas. Tras una etapa de absorción, fusión e internalización del virión, que ocurre en la membrana celular, el virus se retrotranscribe en el citoplasma. Después, el complejo de replicación es transportado al núcleo donde el DNA se integra en los cromosomas. Prosigue con la transcripción y traducción de las proteínas víricas y finaliza con la morfogénesis y salida de nuevos viriones [24, 49, 51, 57].

La integración señala el final de la fase temprana y, en la mayoría de las células, la infección se detiene en este momento, produciéndose la latencia vírica. Puede detenerse la aparición de nuevos viriones durante años [27, 49, 61, 75, 90].

## **1.6 Fases del ciclo de replicación viral**

1. Unión del VIH a la membrana celular
2. Internalización de la nucleocápside vírica en el citoplasma de la célula
3. Desprendimiento de su envoltura proteíca
4. Transcripción inversa
5. Integración del provirus en el genoma celular
6. Transcripción en RNA mensajero
7. Síntesis de proteínas víricas
8. Modificación de proteínas víricas
9. Ensamblaje de viriones
10. Salida de la célula por gemación [17, 50, 51, 57, 68]



Fuente: Adriana María Salazar Montes, Ana Soledad Sandoval Rodríguez, Juan Socorro Armendáriz Borunda: *Biología molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud*, 2e: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com) Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 2. Ciclo viral de la infección por VIH-1

### 1.7 Destrucción linfocitaria

La infección por VIH es un proceso crónico que implica una producción elevada y constante de nuevos viriones, acompañada de la consecuente destrucción de linfocitos CD4+ (efecto citopático). Esta destrucción celular es compensada durante varios años, hasta que las reservas corporales se agotan, lo que desemboca en una depleción de estos linfocitos, que son las células coordinadoras de la respuesta inmune, razón por la cual se produce una inmunodeficiencia adquirida. El evento cardinal en la progresión a enfermedad es la replicación viral mientras que el evento determinante del desarrollo de inmunodeficiencia es la destrucción celular linfocitaria [27, 57, 63].

Desafortunadamente el o los mecanismos específicos que producen este efecto no se conocen del todo bien. Se puede imaginar la exocitosis masiva de miles de viriones, cada uno con una porción de membrana celular es posible pensar que por el simple efecto mecánico y la pérdida de regulación osmótica la célula podría destruirse. Otra posibilidad

ya mencionada es la acumulación de moléculas nocivas para la célula como podría ser el DNA viral no integrado. *In vitro*, la fusión de células gracias a la presencia en la superficie celular del receptor CD4 y de la gp120/gp41 que permanece después de la entrada del virus a la célula, con la formación de sincicios o grandes acúmulos de células fusionadas que se destruyen es una clara explicación del efecto citopático viral; sin embargo, este fenómeno ha sido muy raramente observado *in vitro*. Otros mecanismos propuestos son la apoptosis o muerte celular programada originada o estimulada en la producción viral y la consecuente susceptibilidad a ciertos mediadores como Fas 24 y la destrucción autoinmune de la célula mediante un efecto de citotoxicidad mediada por anticuerpos, así como el arresto del ciclo celular en fase G2 como efecto de otra proteína reguladora viral denominada vpr. Será muy importante trabajar en la precisión de estos mecanismos puesto que el bloquearlos se convertiría en uno de los acercamientos más interesantes en la terapia antirretroviral [17, 61, 63, 72].

Las variantes presentes en la mayoría de los individuos al principio de la enfermedad son macrófago-trópicas, lo que les da la ventaja de permanecer por largo tiempo y de "escondarse" del sistema inmune, mientras que cuando existe un cambio de tropismo, a mayor afinidad por células T se incrementan los efectos citopáticos en los linfocitos originando la inmunodeficiencia [17, 57, 61, 63].

El huésped participa activamente en la selección natural que se establece de variantes virales a través de la expresión de diversos receptores y correceptores para el virus, así como de la selección constante de variantes que se escapan de la respuesta inmune generada. La respuesta inmune generada por el huésped es variada, pero se considera que la más importante es la citotóxica mediada por linfocitos CD8+ (linfocitos T citotóxicos). La generación de una respuesta citotóxica adecuada depende de la presencia de células CD4+, por lo que la disminución de estas células afecta importantemente también la capacidad del organismo de luchar contra el virus [17, 72, 92].



## **1.8 Diversidad genética del VIH**

Como ya se mencionó anteriormente se han identificado dos formas genéticamente distintas del VIH. El VIH-1 es el tipo asociado con la enfermedad en Estados Unidos, Europa, África central y en la mayoría de las otras partes del mundo. El VIH-2, se ha encontrado principalmente en personas infectadas en las zonas occidentales de África, e infecta a un gran porcentaje de su población, pero produce una tasa de enfermedad menor que la producida por el tipo 1. A su vez, el VIH-1 se subdivide en tres grupos distintos. El grupo M (Major) que es el mayoritario en la pandemia del VIH, el O (Outlier) y el N. A su vez, el grupo M se ha dividido en 10 subtipos. Esta clasificación se basa en los análisis de las secuencias de los genes pol, gag y env [27,28, 44, 43, 48, 67].

La variación genética del VIH-1 es muy alta, con una rápida renovación de los viriones del VIH-1. Han sido identificados nueve subtipos (genotipos): A, B, C, D, F, G, H, J y K [27, 66, 67, 82, 85].

## **1.9 Evolución de la enfermedad**

El VIH es un virus altamente evolucionado que evita la capacidad de nuestro sistema inmune para defendernos. La evolución desde la adquisición del virus hasta el desarrollo de la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH es muy variable para cada uno de los individuos e independiente de la vía de transmisión. La gran variabilidad en el curso de la infección por VIH-1 resulta de una compleja relación entre factores del huésped y del virus que desemboca en diferentes formas y tiempos de progresión desde el momento de la infección al desarrollo de la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH. El entendimiento de las causas de estas diferencias en progresión será de gran ayuda para establecer un manejo preventivo y terapéutico óptimo y para ello es necesario comprender diferentes aspectos del binomio implicado, es decir, tanto del huésped como del virus. La magnitud en que cada uno de estos dos protagonistas influye en el desarrollo de enfermedad y en la velocidad en que ésta ocurre es muy difícil de precisar y en la literatura existen como consecuencia aquellos que consideran que es prácticamente un

evento regulado por el huésped y otros que lo atribuyen directamente al virus [27, 47, 51, 53, 61].

Existen diferentes tipos de progresión determinados por el tiempo que ocurre desde la infección hasta el desarrollo de la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH, denominado también periodo de latencia clínica. Los progresores típicos constituyen a 80-85% de las personas infectadas por VIH y desarrollan la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH en una mediana de tiempo de siete a 10 años mientras que los progresores rápidos (10-15%) lo hacen en tres años o menos y los lentos progresores (5-10%) en más de 10 años. En este grupo se incluyen también una serie de individuos denominados No progresores a largo plazo (NPLP), que son alrededor de 2% y que abarca individuos que no han desarrollado la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH por más de 13 años y en algunos casos han permanecido asintomáticos hasta 23 años. La definición de estos dos grupos aún no es clara y se usa no sólo el tiempo mencionado, sino éste combinado con las cuentas de células CD4+ que generalmente se mantienen constantes aunque en niveles por debajo de los normales y los niveles de carga viral, que generalmente son bajos. Asimismo, el aislamiento viral en los NPLP es únicamente posible en 65% de los casos. Estos individuos, al pasar del tiempo, van progresando por razones desconocidas, de tal manera que permanecen libres de progresión después de los 16 años [17, 68, 69, 81].

### **1.10 Fases de la infección**

Como ya se sabe el VIH es el agente causal de la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH. Pertenece a una subfamilia neurotrópica de retrovirus conocidos como *Lentivirinae*, todos virus de esta familia comparten la capacidad de infectar las células del sistema inmunitario, especialmente los monocitos y macrófagos, y pueden dar lugar a la enfermedad después de periodos de latencia que oscilan entre varios meses y algunos años.

También este grupo de virus provoca una serie de enfermedades que tiene su origen en la multiplicación directa del virus en las células y en los tejidos así como en infecciones oportunistas y neoplasias que surgen como resultado del estado de inmunodepresión del huésped. Las enfermedades causadas pueden ser agudas o crónicas, y con frecuencia

están asociadas con infiltración de monocitos / macrófagos en los órganos afectados. Las manifestaciones clínicas de la infección producida por los lentivirus son: glomerulonefritis, anemia hemolítica, hemorragia, caquexia y encefalitis. Una vez activados los macrófagos, se produce la activación de la función inmunitaria que correlaciona con la gravedad de la enfermedad neurológica [17, 52, 53, 75].

### **1.11 Infección primaria**

Se denomina infección primaria a la adquisición de la infección viral y a las manifestaciones asociadas al episodio de replicación viral inicial [18, 56, 63, 69].

La sintomatología generalmente se presenta de dos a cuatro semanas después de la adquisición de la infección, pero a veces el periodo de incubación puede ser hasta de 10 meses. Las principales manifestaciones son: fiebre, crecimiento ganglionar, faringitis, erupción maculopapular en cara y tronco, ulceraciones en mucosa, mialgias, artralgias, linfopenia, especialmente de linfocitos CD4+ y altos niveles de carga viral [18, 55, 66].

La presencia de síntomas durante la infección primaria se asocia a una progresión rápida de la enfermedad, lo cual nos está hablando de la importancia de los eventos que en este periodo ocurren. En efecto, se ha determinado que los niveles de carga viral principalmente, y también los de células CD4+ seis a ocho meses después de la infección primaria, en lo que se ha denominado "setpoint" o periodo estable inicial, correlacionan fuertemente con el pronóstico de desarrollo de la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH en los siguientes cinco años. Este "setpoint" es el resultado de una lucha inicial que se libra entre dos fuerzas: la respuesta inmune y la virulencia de la cepa viral adquirida, e implica desde luego la predominancia de alguna de estas cepas determinando así el curso posterior que va a seguir la infección por VIH y la prontitud del desarrollo de la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH. Se ha demostrado claramente que durante la infección primaria es necesaria la acción de linfocitos CD4 para lograr una mayor supresión viral y, por lo tanto, disminuir la carga viral inicial y prolongar el tiempo a desarrollo a la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH. Se ha propuesto que el tratamiento dentro de los primeros meses de la infección primaria pudiera tener un efecto disminuyendo la carga viral y alargando la progresión a

enfermedad, sin embargo, esto no ha sido documentado categóricamente y no hay bases para ser recomendado [4, 39, 40, 66, 69].

### **1.12 Inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH**

La enfermedad producida por el VIH se caracteriza por un deterioro gradual y persistente del sistema inmunitario. Y como ya se mencionó anteriormente los linfocitos CD4+ desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria ya que son las células principalmente infectadas por el virus, resultando inhabilitadas y eliminadas progresivamente durante el curso de la infección. Además, se observa una serie de patologías que no están directamente ligadas a la enfermedad aunque si frecuentemente asociadas a la misma, entre ellas tumores malignos y diversos síndromes neurológicos. La existencia de una o varias de estas patologías en presencia de la infección por el VIH son definitorias de la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH y constituye la expresión clínica final de la infección por el VIH [2, 56, 62, 70,72, 83].

### **1.13 Formas de contagio**

Al principio de la enfermedad se le atribuía la enfermedad a las cuatro haches: heroinómanos, hemofílicos, homosexuales y haitianos, con el paso del tiempo se dio a conocer que esta enfermedad puede atacar a cualquier individuo que realiza determinadas prácticas de riesgo especialmente en el ámbito sexual [13, 41, 44, 51, 87].

Transmisión sexual: Desde el inicio de la epidemia, la transmisión del VIH ha estado muy ligada a las relaciones sexuales. El VIH puede pasar fácilmente si las secreciones genitales infectadas entran en contacto con pequeñas heridas producidas por la penetración y la estimulación manual tanto en el coito anal como vaginal. Con independencia de quién y cuántas sean las parejas sexuales, lo importante es el tipo de relación que se tenga. Las parejas sexuales que suelen realizar el coito anal sin protección y están poco motivadas para cambiar sus conductas de riesgo. Existe una

asociación entre el riesgo percibido para transmitir el VIH, el coito sin protección y la viremia en el semen [13, 87, 88].

En los homosexuales, los cuatro factores principales de riesgo son: la multiplicidad de parejas, que incrementa la posibilidad de encontrar un compañero infectado; el practicar el coito anal (2,3 veces más peligroso que el vaginal); el escaso uso de preservativo en ciertos colectivos y la elevada frecuencia coital [13,79, 87].

Transmisión sanguínea: En la actualidad con la información con la que ya se cuenta es muy poco probable infectarse cuando se recibe una transfusión ya que se realizan pruebas para determinar la existencia de anticuerpos para el VIH en todas las donaciones y, además, están excluidos de las donaciones los sujetos con comportamientos de riesgo. Otros productos sanguíneos: Las plaquetas también pueden transmitir el virus de igual manera se analizan para descartar la presencia del VIH. No hay otros productos sanguíneos que transmitan el VIH [14, 41, 44, 54].

Se ha demostrado también la transmisión del VIH en trasplantes de órganos y tejidos y mediante la inseminación artificial, aunque hoy día el riesgo es prácticamente inexistente. En el caso de la inseminación artificial, el semen se analiza para descartar la presencia del virus. El semen es congelado, y al cabo de seis meses, se realiza una segunda prueba para confirmar la ausencia del virus. Es obligatorio realizar este procedimiento antes de la utilización del semen [13, 41, 44, 51, 73].

En el caso de los consumidores de drogas por vía intravenosa, entre los factores de riesgo cabe destacar:

- Inyectarse frecuentemente
- Compartir el instrumental (aguja, jeringuillas, etc.)
- Practicar comportamientos sexuales de riesgo
- Antecedentes personales de enfermedades de transmisión sexual
- Tiempo de antigüedad de la toxicomanía
- Nivel socioeconómico bajo
- Haber estado o estar ingresado en un centro penitenciario

Por lo tanto, tampoco corren riesgo los consumidores de drogas por vía intravenosa que no comparten jeringuillas ni agujas usadas ni ningún instrumento de inyección (jeringuilla, aguja, algodón, agua) ni los que consumen drogas por vía no intravenosa. El problema

surge cuando se comparten estos instrumentos o la propia droga con otros consumidores. También existe riesgo de contagio sanguíneo al compartir cepillos de dientes, hojas de afeitar e instrumentos que sirven para perforar la piel (agujas de acupuntura, tatuajes, piercings, etc.), que previamente no hayan sido esterilizados o desinfectados [13, 59, 73, 84].

Transmisión maternofilial o vertical: Se produce a través de cuatro mecanismos: intraúterino, mediante la circulación materna por vía placentaria, en el momento del parto por contacto del feto con sangre o con otros productos maternos contaminados y en el periodo postnatal mediante la lactancia [13, 59, 84].

#### **1.14 Diagnóstico**

En la actualidad ya se cuenta con distintos tipos de pruebas para detectar la presencia de anticuerpos anti-VIH en el suero humano. Las personas que dan positivo en las pruebas han estado en contacto con el virus y lo tienen. Pueden, además, transmitir el virus a otra persona. Las personas que dan negativo no han estado en contacto con el virus o bien han estado en contacto y todavía no han desarrollado los anticuerpos. Esto es posible si las pruebas se han realizado dentro del periodo de 1 año desde la exposición al virus. [27,29, 42, 59, 67].

Las dos pruebas más empleadas para detectar el VIH son el enzimoimmunoanálisis inmunoespecífico ligado a enzimas (ELISA) y la inmunoelectrotransferencia (Western Blot). La prueba ELISA se usa inicialmente para realizar una detección sistemática (screening) en un gran número de muestras. Es sensible y razonablemente específica. Aunque es improbable que dé resultados falsos negativo sí puede dar falsos positivo. Los resultados positivos se confirman con la prueba de inmunoelectrotransferencia, que es una prueba más sensible y específica [18,27, 67, 70, 71, 72, 76].

En los últimos años, se han desarrollado pruebas combinadas para la detección simultánea de anticuerpos para varios virus como el VIH-1 y el VIH-2. Su sensibilidad y especificidad son buenas. Su principal indicación es el análisis de las muestras de los donantes de sangre [18,27].

### **1.15 Pruebas de confirmación para el diagnóstico del VIH**

- Inmunolectrotransferencia (Western Blot)
- Inmunofluorescencia indirecta (IFI)
- Analisis por radioinmunoprecipitacion (RIPA)
- Analisis inmunoenzimatico lineal (LIA) y variantes.

### **1.16 Pruebas de detección de anticuerpos del VIH**

- Enzimoimmunoanálisis (ELISA) de tipo: indirecto, competitivo, sándwich, de captura.

### **1.17 Pruebas para el seguimiento de pacientes con VIH**

#### **1.17.1 Conteo celular CD4 y CD8**

La infección aguda por VIH se caracteriza por la infección directa de los linfocitos T de memoria CD4 positivos en el tejido linfoide asociado a mucosa y, consecuentemente, con la muerte de muchas de estas células infectadas. Como el tejido asociado a mucosa es el principal reservorio de linfocitos T en el organismo y el principal sitio de residencia de los linfocitos T de memoria, esta destrucción local es reflejada como una considerable reducción de linfocitos a escala global en el organismo. Varias semanas después de establecida la infección aguda ocurre un incremento en el número de células CD4 que coincide con un aumento en el nivel de linfocitos T CD8 positivos, específicos contra VIH, y con la reducción de los niveles en sangre del RNA perteneciente al VIH. En los pacientes sin tratamiento antirretroviral, el conteo de células T CD4 declina de manera paulatina durante los años subsiguientes [4, 39, 40, 70,71].

El recuento de linfocitos CD4 y CD8 se ha venido utilizando como un indicador pronóstico a corto plazo del riesgo de presentación de nuevas infecciones por este virus. Cierta nivel de células CD4 sirve como referencia para iniciar profilaxis contra infecciones oportunistas

y/o para iniciar tratamiento antirretroviral. El conteo de células CD4 es también un indicador de respuesta al tratamiento antirretroviral [4, 70, 71].

Sin una terapia anti-VIH, es probable que el recuento de células CD4 disminuya gradualmente con el tiempo. En general, es recomendable empezar a tomar la terapia antirretroviral si el recuento de CD4 baja a 350. Los pacientes que inician el tratamiento cuando su recuento de CD4 ronda las 350 células tienen más probabilidades de que su sistema inmunitario se recupere hasta alcanzar los niveles normales [8, 39, 59, 60].

Una vez que se comienza a tomar la terapia antirretroviral, es probable que el recuento de células CD4 vaya aumentando de forma progresiva. La velocidad de este aumento puede variar mucho de una persona a otra. En algunos casos, pueden pasar meses o incluso años hasta que el recuento de células CD4 vuelve a alcanzar niveles normales. Si se inició el tratamiento con un nivel bajo de células CD4, es más probable que el recuento tarde mucho tiempo en volver a subir. No obstante, conviene saber que incluso un aumento muy pequeño de dicho recuento puede suponer grandes beneficios para la salud. Cuando el paciente ya está en tratamiento, el médico hará un seguimiento cada 3-6 meses del recuento de CD4, además del de la carga viral [8, 39, 40, 55, 58].

Los linfocitos CD8 reciben también el nombre de células T supresoras o células T citotóxicas. Las células CD8 identifican y matan a las células infectadas por virus o afectadas por un cáncer. Así, al matar a células infectadas por el VIH y, puesto que estos linfocitos también producen sustancias que bloquean la replicación del VIH, juegan un papel muy importante en la respuesta inmune frente al virus. Las personas con VIH tienen una tendencia a mostrar un recuento de células CD8 mayor que el promedio [8, 39, 40, 91, 92].

Es deseable que haya casi el doble de células CD4 que CD8. Cuando la infección por VIH progresa sucede lo contrario: los CD4 descienden y aumentan los CD8. Cualquier tratamiento antirretroviral eficaz consigue aumentar en el recuento de CD4, y una disminución en el recuento de CD8, con un aumento en la proporción de las células T [4, 39, 40, 55].

La determinación en el laboratorio del número de células CD4 y CD8 se basa en el método de citometría de flujo y es un parámetro indispensable en la atención médica a los



pacientes infectados por VIH, se emplea para estadificar la infección y como guía en la toma de conducta clínica [4, 60, 80, 86, 92, 94].

La citometría de flujo es un método analítico que permite la medición rápida de ciertas características físicas y químicas de células o partículas suspendidas en líquido que producen una señal de forma individual al interferir con una fuente de luz. Una de las características analíticas más importantes de los citómetros de flujo es su capacidad de medir múltiples parámetros celulares, como el tamaño, forma y complejidad y, por supuesto, cualquier componente celular o función que pueda ser marcada con un fluorocromo [5, 60, 80, 86, 91].

Para el conteo de células CD4 y CD8, las muestras de sangre deben ser procesadas dentro de las primeras 18 h después de su colección. El conteo absoluto de células CD4 Y CD8 puede diferir cuando se utilizan técnicas diferentes, o cuando la misma técnica es realizada en laboratorios diferentes. Por tal motivo, estos elementos deben ser considerados al interpretar los resultados [4, 39, 40]

### **1.17.2 Carga viral**

La carga viral es el término empleado para referirse a la cantidad de VIH en sangre. Cuanto más virus haya en ese fluido (y por tanto, mayor sea la carga viral), más rápido disminuirá el recuento de células CD4 y mayor será el riesgo de enfermar [8, 66, 91].

El nivel de virus en la sangre es un factor predictivo del avance de la enfermedad, las personas con altos niveles de RNA viral tienen mayor probabilidad de presentar rápido desarrollo de esta patología que las personas con bajos niveles. La carga viral es un marcador de la actividad del VIH-1, determina la etapa de la infección en la que se encuentra el paciente, además, se considera uno de los indicadores del estado del sistema inmunológico y de la progresión de la enfermedad, solo o en conjunción con el conteo de células CD4. Las pruebas de carga viral miden la cantidad de material genético del VIH en sangre mediante PCR en tiempo real la cual distingue y cuantifica de manera específica una secuencia de ácido nucleico en una muestra incluso cuando ésta se presenta en pequeñas cantidades. Los resultados de una prueba de carga viral se

expresan como el número de copias de ARN del VIH en un mililitro de sangre [8,25,26, 91, 93].

Si el paciente no está en tratamiento antirretroviral, se le hará un seguimiento periódico de su carga viral. Se hace así porque el nivel de ésta puede proporcionar información importante sobre el modo en que el virus podría afectar la salud si no está siendo tratado. Entre las personas con el mismo nivel de CD4, las que tienen una carga viral elevada tienden a perder células CD4 y a enfermarse con más rapidez. Cuando no se está tomando terapia anti-VIH, el nivel de la carga viral puede fluctuar entre una prueba y otra. A menudo, los aumentos en la carga viral no son motivos de preocupación. Incluso en el caso de que se duplique la carga viral, podría no ser significativo [8,25, 66, 89].

Al igual que en el caso del recuento de CD4, es mejor tener en cuenta la evolución temporal de la carga viral. Cuando los análisis evidencian un aumento constante de esta carga a lo largo de varios meses, o cuando su valor se multiplica por tres, es posible que sea motivo de preocupación. A la hora de valorar la posibilidad de iniciar el tratamiento anti-VIH, uno de los factores que el médico tratará es el de la carga viral, al comenzar a tomar el tratamiento antirretroviral, la carga viral debería disminuir. El objetivo de este tratamiento es conseguir una carga viral indetectable. La carga viral debería haberse reducido hasta niveles no detectables en un período de tres a seis meses tras el inicio de la terapia anti-VIH [26, 66, 89].

Todas las pruebas de carga viral tienen un valor de corte por debajo del cual no son capaces de detectar el VIH. Si la carga viral está por debajo de ese valor, se dice que es 'indetectable'. El objetivo del tratamiento anti-VIH es alcanzar esta carga viral indetectable. No obstante, el hecho de que el nivel de VIH sea demasiado bajo como para poder medirse, no significa que el virus haya desaparecido del cuerpo. Todavía puede estar presente en la sangre, pero en cantidades demasiado bajas como para ser detectado [26, 66, 91, 93].

El valor predictivo de la carga viral mejora cuando esta determinación se combina con el recuento de linfocitos CD4. Con estos parámetros, Coffin ha descrito el modelo de progresión de la infección por el VIH de la siguiente manera: el recuento de linfocitos CD4 representa el punto kilométrico en el que se encuentra una locomotora que se dirige hacia un evento definido, a una velocidad determinada por la carga viral [3, 66].

Si la carga viral no ha disminuido a niveles no detectables en el período de tres a seis meses tras el inicio de la terapia anti-VIH, el médico planteará la posibilidad de cambiar los fármacos antirretrovirales [26, 89, 91].

### **1.17.3 Pruebas complementarias**

El paciente con VIH en cada control tendrá que hacerse algunas pruebas a partir de muestras de sangre u otros líquidos de ser necesarios como la orina. Además de emplearlas para monitorizar el recuento de células CD4, CD8 y la carga viral, ayudarán al médico a hacer un seguimiento de la salud general. Si el paciente está tomando tratamiento antirretroviral, algunas de estas pruebas también pueden ofrecer una indicación de si se están desarrollando efectos secundarios, estas pruebas se pueden realizar en conjunto con la carga viral y conteo de CD4 y CD8 o por separado si es necesario [8, 40, 55, 60, 80].

Recuento sanguíneo completo: Un recuento de glóbulos rojos, que sirve para determinar el nivel de hemoglobina. A menudo, los niveles de hemoglobina son un poco menores en las personas con VIH, que sufren anemia con una frecuencia mayor que la población general. Un recuento de plaquetas, las células encargadas de la coagulación de la sangre. Las personas con VIH a menudo tienen un número de plaquetas inferior a la media, aunque este hecho no suele ocasionar problemas. Un recuento de glóbulos blanco, estas células forman parte del sistema inmunitario y protegen frente a las infecciones y las sustancias extrañas [8, 51,52].

El VIH puede provocar que los huesos de estos pacientes sean más delgados, y esta pérdida de densidad ósea también es un posible efecto secundario de algunos antirretrovirales. Los análisis de sangre permiten estudiar diversos parámetros y los resultados de las pruebas que se enumeran a continuación pueden ser utilizados para controlar la salud ósea: calcio, fosfato, proteínas totales, albúmina, globulina [51, 52, 69, 75].

Examen General de Orina: el propio VIH puede dañar los riñones y algunos medicamentos antirretrovirales igualmente pueden causar efectos secundarios que

afectan a estos órganos. Por tanto, el control de la salud de los riñones constituye una parte importante de la atención médica del VIH [56, 63, 69].

Pruebas de función hepática: Algunos virus pueden provocar enfermedades hepáticas y son habituales en personas con VIH. El virus de la hepatitis A puede causar una patología de corta duración [69, 75, 81].

### **1.18 Tratamiento**

La infección por VIH se asocia en todas sus etapas a una intensa replicación viral, principalmente en linfocitos y macrófagos. Los mecanismos inmunológicos permiten neutralizar los nuevos viriones y regenerar las células inmunes que se destruyen aceleradamente, lográndose un equilibrio entre la cantidad de virus circulante, la carga viral y el sistema inmunológico, medido habitualmente como recuento de linfocitos CD4. De esta manera la persona infectada se mantiene asintomática (etapa A). Sin embargo, después de un período variable de tiempo se rompe este equilibrio, la carga viral comienza a aumentar y los recuentos CD4 declinan progresivamente. El deterioro inmunológico permite la aparición de diversas infecciones, clásicas y oportunistas, y tumores con lo que se llega a las etapas B y C (inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH) y a la muerte en un tiempo variable de no mediar tratamiento [7,35, 36, 66, 67].

El tratamiento antirretroviral con asociaciones de tres fármacos antirretrovirales suprime la replicación viral con lo que la carga viral se hace indetectable en más del 70% de los casos, se recupera cualitativa y cuantitativamente la respuesta inmune y se reduce la morbilidad asociada, la progresión y la mortalidad por la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH. Desafortunadamente no se logra erradicar el genoma viral de los tejidos reservorio, debido a que durante los estadios iniciales de la infección se establecen reservorio en el genoma de células latentes que persisten a pesar de la supresión intensa y duradera de la replicación viral. Por esto, las interrupciones de un tratamiento antirretroviral exitoso llevan a la reaparición de virus circulante y nuevo deterioro inmunológico y clínico. Las terapias actuales deben, por tanto, mantenerse de por vida, siendo necesario con frecuencia efectuar cambios de esquema terapéutico por toxicidad

de los antirretrovirales o aparición de resistencia viral, la cual puede ser caracterizada mediante estudios de genotipificación viral [7,35,36, 71, 74, 78].

## **2.- Planteamiento del problema**

En los últimos años, se han utilizado diferentes pruebas de detección rápida del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que, de una forma sencilla, facilitan los resultados en 10-15 minutos, en comparación con las pruebas diagnósticas convencionales, que se obtienen en horas o días, el problema de las pruebas rápidas es que estas pueden dar resultados falsos positivos.

Al realizar pruebas en paralelo aumenta la probabilidad de diagnosticar a un enfermo, pero también aumenta la probabilidad de considerar como enfermo a un sano.

Es evidente que una buena prueba diagnóstica y de monitoreo es la que da resultados positivos en enfermos y negativos en sanos. Por lo tanto, las condiciones que deben ser exigidas a un test son validez, reproductividad y seguridad, lo que le ofrezca al paciente la satisfacción de que su diagnóstico sea certero y así posteriormente saber si su tratamiento le está favoreciendo o no.

A su vez, es conveniente que la prueba sea sencilla de aplicar, aceptado por los pacientes o la población general, que tenga los mínimos efectos adversos y que económicamente sea soportable.

## **3.- Justificación**

El virus de la inmunodeficiencia humana ha causado gran controversia tanto en nivel social como en el área de la salud, a pesar de los avances que ya se han logrado con los antirretrovirales, no se ha logrado encontrar la cura para esta enfermedad, por lo cual, los pacientes tienen que estar en tratamiento y revisión constante, lo cual implica que estudios de laboratorio como la carga viral y conteo de células CD4 y CD8, sean un requerimiento constante en pacientes con VIH.

Cuando una persona está infectada con VIH, pero no ha empezado el tratamiento, el número de células CD4 disminuye, este es un signo de inmunosupresión. Cuanto más bajo sea el recuento de células CD4, hay más posibilidades de que el paciente sea más susceptible a infecciones. La carga viral indica el nivel de virus en la sangre de un paciente, he ahí la importancia del análisis de los resultados de la carga viral y el conteo celular CD4 y CD8 ya que representan apoyo en el diagnóstico, seguimiento y evolución de la enfermedad, así como, efectividad del tratamiento, todo ello, con la finalidad de evaluar la funcionalidad de estos biomarcadores, así esta investigación nos dará a conocer una relación entre la edad y sexo con que represente mayor incidencia para poder conocer la posible relación entre estos y a su vez, cuál sería el grupo con mayor factor de riesgo para adquirir la enfermedad con la finalidad de poder establecer medidas preventivas.

#### **4.- Hipótesis**

Al analizar los resultados de carga viral y el conteo celular CD4 y CD8 en individuos con VIH, encontraremos que la población adulta madura representará una relación con respecto a la edad y sexo.

#### **5.- Objetivo general**

Analizar los resultados obtenidos de carga viral y conteo celular CD4 y CD8 de muestras sanguíneas recibidas de Enero a Diciembre del 2016 en el laboratorio clínico del Centro Médico ISSEMyM.

## 6.- Objetivos específicos

- Recopilar y analizar los resultados reportados de carga viral y conteo celular CD4 y CD8 efectuado en el laboratorio clínico del Centro Médico ISSEMyM, durante el periodo comprendido de Enero 2016 a Diciembre 2016.
- Clasificar los niveles normales y anormales de los resultados obtenidos de la carga viral y el conteo CD4 y CD8 en los pacientes con VIH para determinar la frecuencia.
- Clasificar a los pacientes por edad y sexo, con respecto a la edad en adultos jóvenes, adultos maduros y adultos mayores.
- Con los datos obtenidos se tendrá el conocimiento de cuál es el mayor grupo de riesgo de la enfermedad.

## **CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA**



## **2.1 Materiales y métodos**

Base de datos del laboratorio clínico del Centro Médico ISSEMyM.

**\*Campo de estudio:** Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMyM.

**\*Área:** Estudios subrogados y enviados a banco de sangre.

### **2.1.1 Diseño Metodológico**

Estudio Retrospectivo Transversal Descriptivo.

### **2.1.2 Definición de Datos (Universo)**

El presente estudio se realizó mediante la revisión y análisis estadístico de la Base de Datos del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMyM, en el área de estudios subrogados y enviados a banco de sangre, durante el periodo comprendido de Enero 2016 - Diciembre 2016.

### **2.1.3 Tamaño de Muestra**

El Universo de trabajo es de una Población Total: 441 resultados

(Estudio por conveniencia)

Para el estudio se consideraron todos los datos obtenidos durante el periodo comprendido de Enero 2016- Diciembre-2016, clasificando a la Población en sexo (Femenino y Masculino) y a su vez en Grupos de Edad según la Adulthood la cual se subdivide en 3 categorías: Adulto Joven AJ (18- 40 años), Adulto Maduro Am (41-60 años), y Adulto mayor AM o Senectud (61-91 años).

### **2.1.4 Criterios Metodológicos**

#### **2.1.4.1 Criterios de Inclusión**

Resultados registrados en el sistema informático del Laboratorio Clínico del Centro Médico ISSEMyM.

Resultados de muestras sanguíneas de pacientes de consulta externa así como hospitalizados dentro del periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016.

Resultados de muestras sanguíneas con reporte completo de estudio de carga viral y conteo celular CD4 y CD8.

Resultados de pacientes con más de un estudio solicitado.

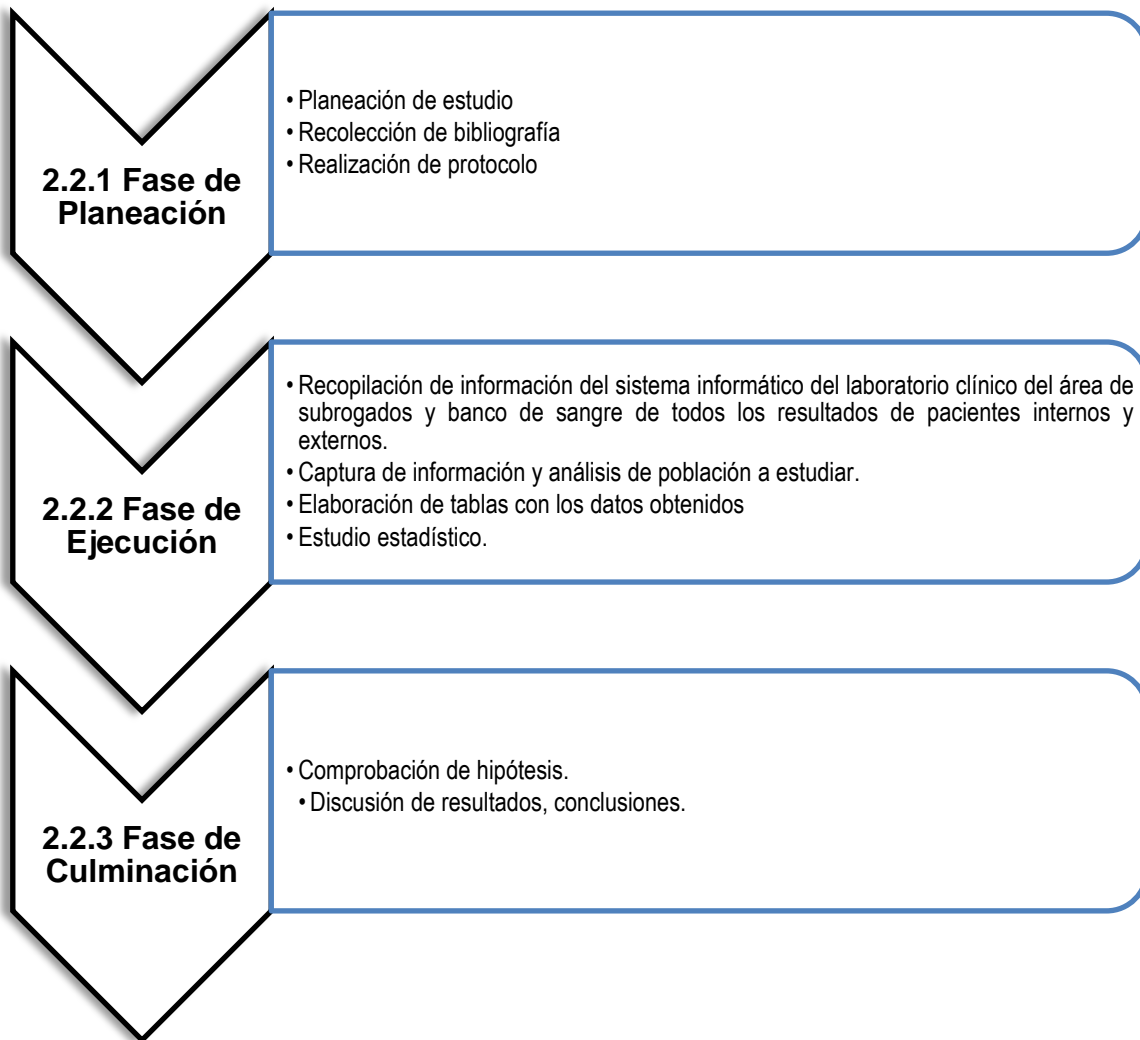
#### **2.1.4.2 Criterios de Exclusión**

Resultados con diferentes metodologías para carga viral y conteo celular CD4 y CD8.

#### **2.1.4.3 Criterios de Eliminación**

Reportes de resultados incompletos, donde no se solicitan carga viral ni conteo de CD4 y CD8.

## 2.2 Diagrama de Flujo



## 2.3 Metodología

### 2.3.1 Análisis Estadístico

1.- Se recopilaron los resultados de la base de datos del laboratorio clínico del Centro Médico ISSEMyM.

2.- Los resultados se capturaron en una hoja de cálculo, para el posterior análisis estadístico.

3.- Cada uno de los resultados se analizó empleando el programa estadístico IBM SPSS versión 22, se realizó prueba de Kolmogorov- Smirnov para verificar la distribución normal de las variables, enseguida se realizaron pruebas de correlación y de asociación entre ellas la Prueba de Levene contrastada con U de Mann Whitney.

4.- Se determinaron frecuencias, medias y correlaciones.

5.- La obtención de las variables analíticas de las muestras procesadas utilizaron la tecnología *citometría de flujo* y *PCR en tiempo real*.

**\*Citometría de flujo.** Método que se basa en hacer pasar células u otras partículas en suspensión alineadas y de una en una por delante de un haz luminoso para la medición de ciertas características físicas y químicas como el tamaño, forma y complejidad de células o partículas suspendidas en líquido que producen una señal de forma individual al interferir con una fuente de luz y, por supuesto, cualquier componente celular o función que pueda ser marcada con un fluorocromo. La información producida puede agruparse en dos tipos fundamentales: la generada por la dispersión de la luz y la relacionada con la emisión de luz por los fluorocromos presentes en la célula o partícula al ser excitados por el rayo luminoso. Las señales luminosas detectadas se transforman en impulsos eléctricos que se amplifican y se convierten en señales digitales que son procesadas por una computadora. Las aplicaciones más relevantes de la citometría de flujo en la práctica médica se relacionan con la hematología e inmunología clínicas, es empleada en el conteo de subpoblaciones de linfocitos en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana, midiendo parámetros como número y clasificación de células sanguíneas [5].

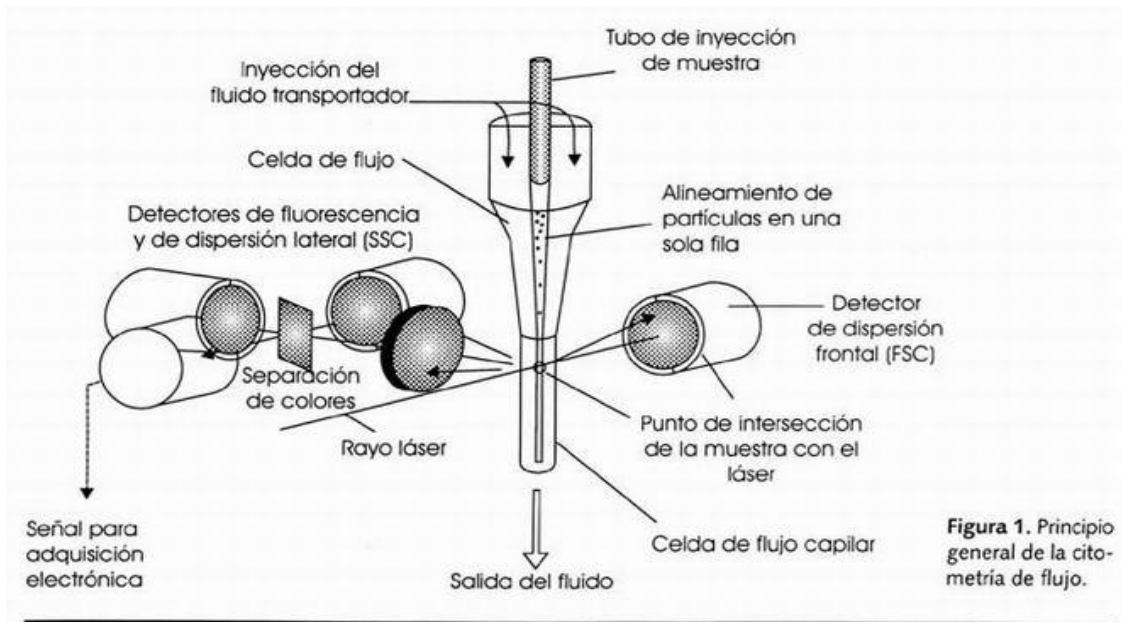


Figura 3. Diagrama de la citometría de flujo [5].

**\*PCR en tiempo real.** Mediante esta técnica es posible amplificar un segmento de ADN de manera exponencial, ya que después de cada ciclo se duplica la cantidad de ADN que existe si la reacción ocurre con máxima eficiencia. La principal meta del RT-PCR es distinguir y cuantificar de manera específica una secuencia de ácido nucleico en una muestra incluso cuando ésta se presenta en pequeñas cantidades.

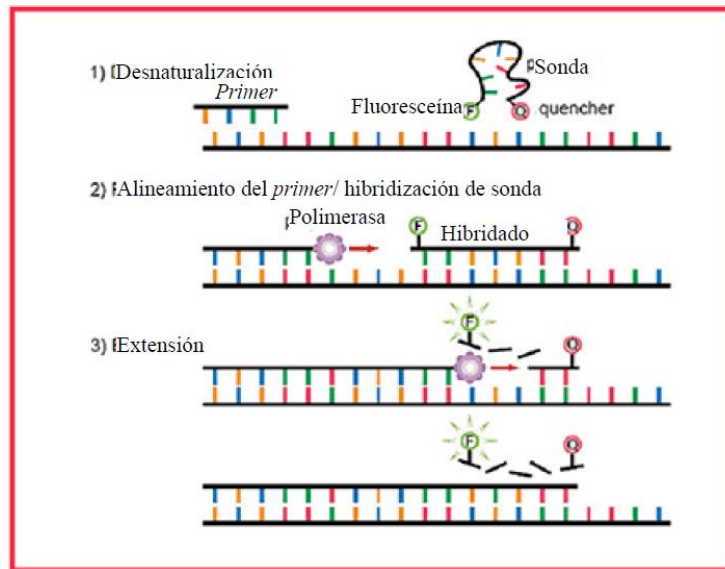


Figura 4. Esquema de la reacción de la cadena de la polimerasa

## 2.4 Ética de la Investigación

Este estudio se encuentra dentro del marco legal y de las recomendaciones de la Declaración del Código de Helsinki (2013), de la Asociación Médica Mundial, principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (*World Medical Association, 2013*); todos los datos obtenidos en el estudio serán tratados respetando la integridad de los pacientes que al ingresar al Hospital firman carta de consentimiento informado. Este estudio está registrado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Centro Médico ISSEMyM.

## 2.5 Operacionalización de variables

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas expresándose en frecuencias y de las variables cuantitativas mediante medias y porcentajes. Utilizando el paquete estadístico IBM SPSS versión 22, para realizar gráficas, correlaciones y tablas.

**Tabla 1. Operacionalización de variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Periodo de tiempo que ha pasado desde el nacimiento hasta el momento del análisis.	Cuantitativa Continua	1. Adultos Jóvenes 18-40 años 2. Adultos Maduros 41-60 años 3. Senectud 61-91 años
Sexo	Conjunto de características físicas que distinguen de un género a otro.		Cualitativa Nominal	1. Femenino 2. Masculino

## 2.5.1 Variables

**Tabla 2. Variables Independientes**

<b>Variable Independiente</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Definición</b>
CD4	Cuantitativa	La determinación en el laboratorio del número de células CD4 se sustenta en la utilización de la citometría de flujo. Cierta nivel de células CD4 sirve como referencia para iniciar tratamiento antirretroviral y es un indicador de respuesta al tratamiento antirretroviral.
CD8	Cuantitativa	Marcador de superficie celular para Linfocitos T citotóxicos.
Relación CD4/CD8	Cuantitativa	El cociente CD4/CD8 es un predictor independiente de la inmunodeficiencia secundaria a infección por VIH.
CD3	Cuantitativa	Todos los linfocitos T tienen receptores CD3.
Carga viral	Cuantitativa	El análisis de carga viral mide la cantidad de VIH en la sangre, en número de copias/mm <sup>3</sup> y es llevado a cabo, mediante la técnica de PCR.
Logaritmo de carga viral	Cuantitativa	Medida exponencial que sirve para comprender la evolución (si el VIH avanza o se suprime) del virus.

## **CAPÍTULO 3. RESULTADOS**



### TABLA 3. POBLACIÓN GENERAL

El estudio se realizó mediante la revisión y análisis de la base de datos del laboratorio clínico del Centro Médico ISSEMyM, durante el periodo comprendido de Enero 2016 - Diciembre 2016, encontrándose una población inicial de 485 resultados, al ejecutar los criterios para realizar este estudio, se obtuvo una población final de 441 resultados de pacientes adultos a los cuales se les determinó carga viral, logaritmo de carga viral, conteo celular de CD4, CD8, CD3 y relación de CD4/CD8 obteniendo los valores promedio para cada variable, como se muestra en la Tabla 1.

<b>Variable analítica</b>	<b>Población general n=441</b>
	$\bar{x} \pm SD$
<b>Carga viral</b> (-20 copias /mL)	48481.88±853102.09
<b>Logaritmo de carga viral</b> (-1.30 copias/mL)	5.1±42.14
<b>CD4</b> (410-1590 cels/ $\mu$ L)	415.29±250.13
<b>CD8</b> (190-1140 cels/ $\mu$ L)	694.33±385.68
<b>CD4/CD8</b> (+1)	0.7346±0.55913
<b>CD3</b> (537-2939 cels/ $\mu$ +L)	1160.51±509.82

Tabla 3.  
n= Población  
 $\bar{x} \pm SD$ = Promedio  $\pm$  Desviación estándar

En la tabla se muestran los resultados de la media y desviación estándar de cada una de las variables analizadas de la población en general n=441 resultados incluyendo ambos sexos y las tres categorías de edad: AJ, Am y AM.

La población se clasifico en Femenino y Masculino, donde 88 fueron del sexo Femenino (20%) y 353 fueron Masculinos (80%), y a su vez se clasificaron en grupos de edad, considerando las 3 categorías ya mencionadas AJ, Am, y AM. En la Tabla 5 se realizó la clasificación de la Población conforme a las Etapas de Edad, mostrándose a continuación:

**TABLA 4. CLASIFICACIÓN POR EDAD DE LA POBLACIÓN**

<b>Variable</b>	<b>Masculino</b> n= 353 (80%)	<b>Femenino</b> n= 88 (20%)
<b>Edad</b>		
<b>Adulto Joven</b>	n=143 (32.41%)	n= 23 (5.23%)
<b>Adulto Maduro</b>	n= 187 (42.38%)	n= 49 (11.14%)
<b>Senectud</b>	n= 23 (5.21%)	n= 16 (3.63%)

Se muestra la frecuencia de casos según la edad en cada etapa de vida, obteniendo para el sexo Masculino los siguientes resultados: 143(32.41%) individuos como AJ, 187 (42.38%) como Am, 23 (5.21%) en la etapa de AM de 136 (9.50). Para el sexo Femenino se observa que existe una muestra de 23 (5.23%) de individuos como AJ, 49 (11.14%) como Am y 16 (3.63%) en la etapa de Senectud o AM; encontrando una prevalencia de 236 casos (53.52%) en la Etapa de Adulto Maduro en la población de estudio, prevaleciendo el sexo Masculino (80%) respectivamente.

**TABLA 5. Distribución de la Población Femenino y Masculino de acuerdo a las variables analizadas (carga viral, logaritmo de carga viral, CD4, CD8, CD4/CD8, CD3) Prueba estadística: U Mann-Whitney. p=Significancia estadística (<0.05).**

VARIABLE ANALÍTICA	FEMENINO n=88 (20%)	MASCULINO n=353 (80%)	p
	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	
<b>Carga viral</b> (-20 copias /mL)	1490.11±10299.77	60196.54±953421.77	<b>0.012</b>
<b>Logaritmo de carga viral</b> (-1.30 copias/mL)	1.92±24.09	5.89±45.53	<b>0.012</b>
<b>CD4</b> (410-1590 cels/μL)	457.85±263.74	404.68±245.86	<b>0.049</b>
<b>CD8</b> (190-1140 cels/μL)	546.57±290.61	731.17±397.80	<b>0.000</b>
<b>CD4/CD8</b> (+1)	0.9655±.61492	0.6770±.52979	<b>0.000</b>
<b>CD3</b> (537-2939 cels/μL)	1035.39±485.40	1191.71±511.64	0.006

n= Población

%= Porcentaje

$\bar{x}\pm SD$ = Promedio ± Desviación estándar

Se muestra el valor de p según la prueba de U Mann-Whitney donde se muestra un valor significativo para Carga Viral p=0.012, Logaritmo de carga viral p=0.012, CD4 p=0.049, CD8 p=.000, relación de CD4/CD8 p=0.000 y CD3 p=0.006 en relación al sexo.

También se pueden observar los valores para la desviación estándar y media de cada variable analizada separadas por sexo.

**TABLA 6. Distribución de la Población Adulto Joven, Adulto Maduro, Adulto Mayor, ambos sexo de acuerdo a las variables analizadas (carga viral, logaritmo de carga viral, CD4, CD8, CD4/CD8, CD3)**

**Prueba estadística: U Mann-Whitney. p=Significancia estadística (<0.05).**

Variable analítica	Adulto joven a n= 166 37.5%	Adulto maduro b n=236 53.52%	Adulto mayor c n=39 8.84%	p a-b	p a-c	p b-c
	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$			
<b>Carga viral</b> (-20 copias /mL)	5.71±1389360. 51	5561.18±37938. 06	2380.58±14958.3 2	<b>0.053</b>	<b>0.002</b>	<b>0.016</b>
<b>Logaritmo de carga viral</b> (-1.30 copias/mL)	5.71±44.49	5.66±43.91	-0.9141±1.24	0.077	<b>0.002</b>	<b>0.014</b>
<b>CD4</b> (410-1590 cels/μL)	386.21±248.80	428.66±234.46	458.17±330.19	0.020	0.383	0.763
<b>CD8</b> (190-1140 cels/μL)	719.51±359.76	698.29±412.33	563.20±297.42	0.170	<b>0.004</b>	<b>0.035</b>
<b>CD4/CD8</b> (+1)	0.6333±.48339	0.7614±.50206	1.0031±.96080	<b>0.001</b>	<b>0.009</b>	0.351
<b>CD3</b> (537-2939 cels/μL)	1177.08±479.3 2	3207±535.78	1060.38±474.47	0.507	0.094	0.191

n= Población

%= Porcentaje

$\bar{x}\pm SD$ = Promedio ± Desviación estándar

Se tiene una población de 411 individuos de ambos sexos donde se encuentran dentro de la categoría AJ de los cuales n=166 (37.5%), Am de los cuales n=236 (53.52%) y AM de los cuales n=39 (8.84%). También se muestra la información para cada una de las variables analizadas donde se observa su promedio y desviación estándar (SD) de manera general. Se muestra el valor de p según la prueba de U Mann-Whitney donde se muestra un valor significativo para CD4 p=0.020, relación CD4/CD8 p=0.001 en relación a la edad entre AJ y Am, para la carga viral p=0.002, logaritmo de la carga viral p=0.002,

CD8  $p=0.004$  y relación entre CD4/CD8  $p=0.009$  en relación a la edad entre AJ y AM y para la carga viral  $p=0.016$ , logaritmo de carga viral  $0.014$  y CD8  $0.035$  en relación a la edad entre Am y AM.

**TABLA 7. Distribución de la Población Adulto Joven, Adulto Maduro, Adulto Mayor, sexo Femenino de acuerdo a las variables analizadas (carga viral, logaritmo de carga viral, CD4, CD8, CD4/CD8, CD3)**

**Prueba estadística: U Mann-Whitney.  $p$ =Significancia estadística ( $<0.05$ ).**

Variable analítica	Adulto joven a n=23 5.23%	Adulto maduro b n=49 11.14%	Adulto mayor c n=16 3.63%	$p$ a-b	$p$ a-c	$p$ b-c
	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$			
<b>Carga viral</b> (-20 copias /mL)	1611.86 $\pm$ 5397.44	17.97 $\pm$ 108.29	5823.5 $\pm$ 23353.7 4	0.652	0.855 <sup>1</sup>	0.485
<b>Logaritmo de carga viral</b> (-1.30 copias/mL)	-0.57 $\pm$ 1.71	3.96 $\pm$ 32.26	-0.71 $\pm$ 1.69	0.628	0.855 <sup>1</sup>	0.472
<b>CD4</b> (410-1590 cels/ $\mu$ L)	478.30 $\pm$ 273.13	475.46 $\pm$ 273.77	374.5 $\pm$ 212.47	0.786	0.358 <sup>1</sup>	0.150
<b>CD8</b> (190-1140 cels/ $\mu$ L)	504.08 $\pm$ 182.27	536.85 $\pm$ 312.60	637.43 $\pm$ 341.36	0.625	0.454 <sup>1</sup>	0.280
<b>CD4/CD8</b> (+1)	1.01 $\pm$ .61	1.03 $\pm$ .63715	0.6856 $\pm$ .47876	0.722	0.090 <sup>1</sup>	0.380
<b>CD3</b> (537-2939 cels/ $\mu$ L)	1037.34 $\pm$ 379.52	1026.77 $\pm$ 535.97	1059 $\pm$ 484.98	0.740	0.641 <sup>1</sup>	0.951

n= Población

%= Porcentaje

$\bar{x}\pm SD$ = Promedio  $\pm$  Desviación estándar

Tabla 7. Se tiene una población de 88 individuos del sexo femenino incluyendo las tres categorías AJ de los cuales n=23 (5.23%), Am de los cuales n=49 (11.14%) y AM de los

cuales n=16 (3.63%). También se muestra la información para cada una de las variables analizadas donde se observa su promedio y desviación estándar (SD) de manera grupal.

Al igual se muestra el valor de p según la prueba de U Mann-Whitney donde no se muestra ningún valor significativo para ninguna de las variables analizadas.

**TABLA 8. Distribución de la Población Adulto Joven, Adulto Maduro, Adulto Mayor, sexo Masculino de acuerdo a las variables analizadas (carga viral, logaritmo de carga viral, CD4, CD8, CD4/CD8, CD3)**

**Prueba estadística: U Mann-Whitney. p=Significancia estadística (<0.05).**

Variable analítica	Adulto joven a n=143 32.41%	Adulto maduro b n=187 42.38%	Adulto mayor c n=23 5.21%	p a-b	p a-c	p b-c
	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$			
<b>Carga viral</b> (-20 copias /mL)	139427.67±14 96771.82	7013.67±42523.49	-14.47±19.61	<b>0.046</b>	<b>0.004</b>	<b>0.023</b>
<b>Logaritmo de carga viral</b> (-1.30 copias/mL)	6.73±47.88	6.1±46.55	-1.05±.82	0.066	<b>0.004</b>	<b>0.021</b>
<b>CD4</b> (410-1590 cels/μL)	371.39±242.43	416.40±222.22	516.39±385.87	0.023	0.218	0.638
<b>CD8</b> (190-1140 cels/μL)	754.16±369.49	740.59±425.35	511.56±257.97	0.278	<b>0.001</b>	<b>0.006</b>
<b>CD4/CD8</b> (+1)	0.5722±.43019	0.6898±.43461	1.22±1.14	<b>0.004</b>	<b>0.000</b>	<b>0.026</b>
<b>CD3</b> (537-2939 cels/μL)	1199.55±490.8 9	1201.74±531.19	1061.34±477.98	0.720	0.211	0.287

n= Población

%= Porcentaje

$\bar{x}\pm SD$ = Promedio ± Desviación estándar

Tabla 8. Se tiene una población de 353 individuos del sexo masculino incluyendo las tres categorías AJ de los cuales n=143 (32.41%), Am de los cuales n=187 (42.38%) y AM de los cuales n=23 (5.21%). También se muestra la información para cada una de las variables analizadas donde se observa su promedio y desviación estándar (SD) de manera grupal. Según la prueba de U Mann-Whitney, se muestra un valor significativo para la carga viral p=.046, CD4 p=0.023, relación de CD4/CD8 p=0.004 en relación a la edad entre AJ y Am para Carga Viral p= 0.004, logaritmo de carga viral p=0.004, CD8 p= 0.001 y la relación de CD4/CD8 p=0.000 en relación a la edad entre AJ y AM. En relación entre Am y AM se obtuvo un valor carga viral p=0.023, logaritmo de carga viral p=0.021, CD8 p=.006 y CD4/CD8 p=0.026

### TABLA 9. Diagnósticos

Se agruparon los diagnósticos reportados en los resultados de los pacientes, obteniendo su frecuencia y porcentaje donde se puede observar que el diagnóstico principal es el VIH (66.44%) y otras patologías en menor porcentaje.

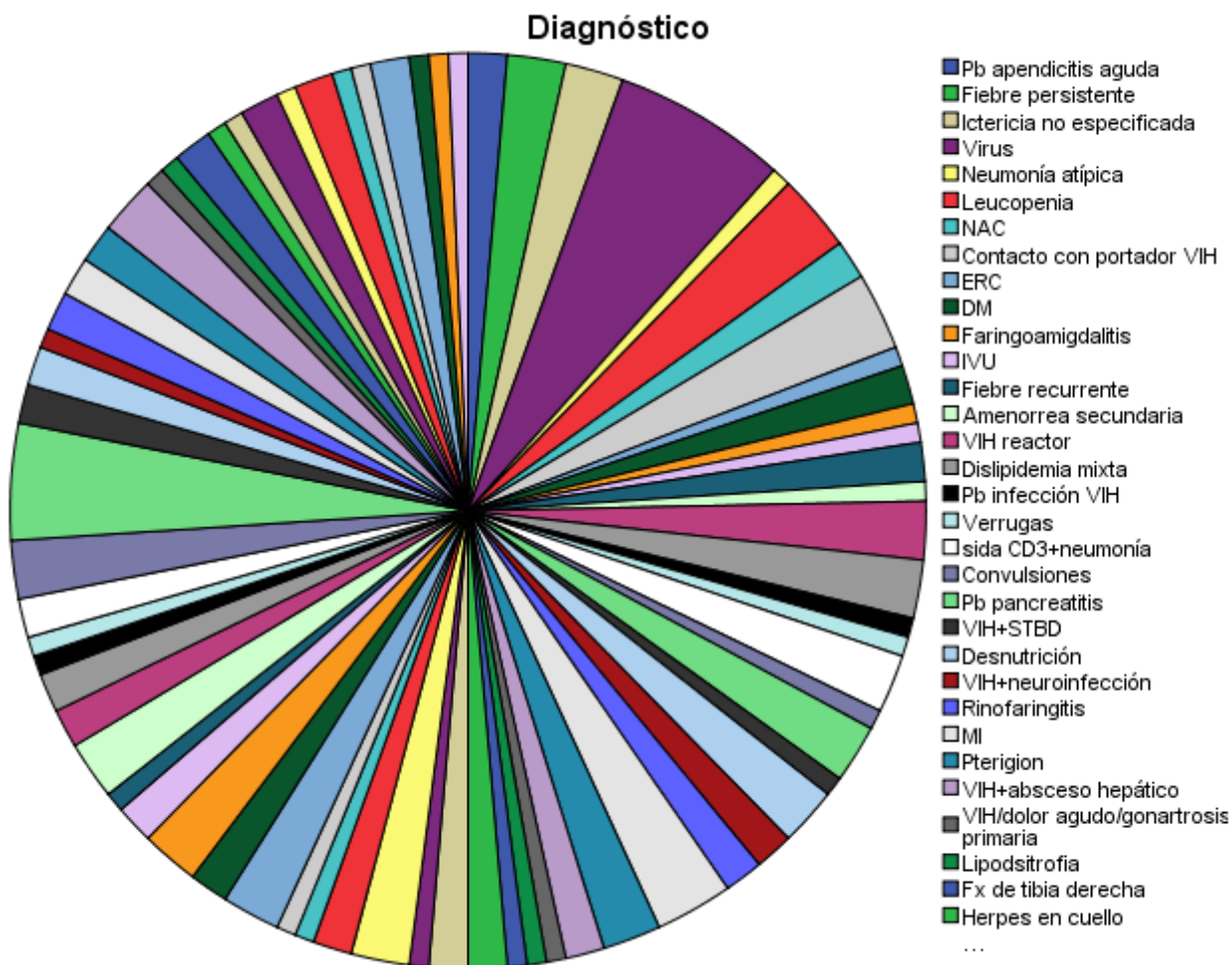
		Diagnóstico			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	VIH	293	66.44	66.44	66.44
	Pb apendicitis aguda	2	.5	.5	62.8
	Fiebre persistente	3	.7	.7	63.5
	Ictericia no especificada	3	.7	.7	64.2
	Virus	9	2.0	2.0	66.2
	Neumonía atípica	1	.2	.2	66.4
	Leucopenia	4	.9	.9	67.3
	NAC	2	.5	.5	67.8
	Contacto con portador VIH	4	.9	.9	68.7
	ERC	1	.2	.2	69.2
	DM	2	.5	.5	69.6
	Faringoamigdalitis	1	.2	.2	70.5
	IVU	2	.5	.5	71.0
	Fiebre recurrente	2	.5	.5	71.4
	Amenorrea secundaria	1	.2	.2	71.7

VIH reactor	3	.7	.7	72.3
Dislipidemia mixta	3	.7	.7	73.0
Pb infección VIH	1	.2	.2	74.1
Verrugas	1	.2	.2	74.4
sida CD3+neumonía	3	.7	.7	75.1
Convulsiones	1	.2	.2	75.3
Pb pancreatitis	3	.7	.7	76.0
VIH+STBD	1	.2	.2	76.2
Desnutrición	3	.7	.7	76.9
VIH+neuroinfección	2	.5	.5	77.3
Rinofaringitis	2	.5	.5	77.8
MI	4	.9	.9	78.7
Pterigion	3	.7	.7	79.4
VIH+absceso hepático	2	.5	.5	79.8
VIH/dolor agudo/gonartrosis primaria	1	.2	.2	80.0
Lipodistrofia	1	.2	.2	80.3
Fx de tibia derecha	1	.2	.2	80.5
Herpes en cuello	2	.5	.5	81.0
HAS/DM2/POACTP	2	.5	.5	82.8
VIH/resección intestinal	1	.2	.2	83.0
VIH/hiperlipidemia	3	.7	.7	83.7
Cefalea vascular, pb migrañosa, faringoamigdalitis	2	.5	.5	84.1
VIH/adenopatía	1	.2	.2	84.4
Insuficiencia venosa crónica	1	.2	.2	84.6
Berret	3	.7	.7	85.3
VIH+lipodistrofia	2	.5	.5	85.7
VIH+pb IVU	3	.7	.7	86.4
Gastroenteritis y colitis	2	.5	.5	86.8
VIH/CCL	1	.2	.2	87.1
Tb meníngea/VIH/crisis convulsivas	3	.7	.7	87.8
VIH/po tiroidectomía	2	.5	.5	88.2



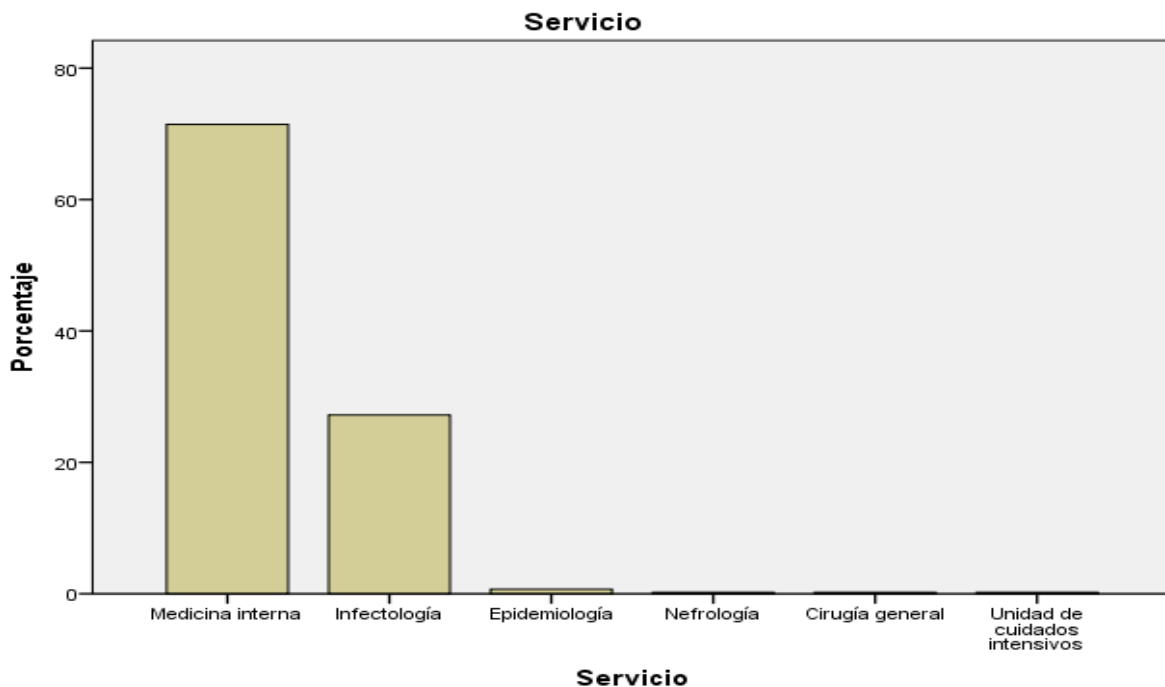
Policontundido/herida por arma blanca	2	.5	.5	88.7
Fístula anal	1	.2	.2	88.9
Pb apendicitis+VIH	1	.2	.2	89.1
Pb colecistitis aguda	2	.5	.5	89.6
Crisis miasténica, VIH, neumonía	3	.7	.7	90.2
Dolor abdominal	6	1.4	1.4	91.6
Perdida anormal de peso/sx febril	2	.5	.5	92.1
VIH+neumonía atípica+IVU	2	.5	.5	93.7
VIH/hipertrigliceridemia	1	.2	.2	93.9
Post ACTP	2	.5	.5	94.3
Pb tuberculosis	2	.5	.5	94.8
Sx febril en estudio/leucopenia/pb VIH	2	.5	.5	95.2
NAH	3	.7	.7	95.9
Neumonía	1	.2	.2	96.1
Hemorroides de primer grado	1	.2	.2	96.4
Preclamsia+VIH	2	.5	.5	96.8
Fístula anorectal	1	.2	.2	97.1
ERC KDOQI IV	1	.2	.2	97.3
Mordedura de serpiente	2	.5	.5	97.7
VIH sin tratamiento	1	.2	.2	98.0
Neumonía de focos múltiples	2	.5	.5	98.4
Celulitis de MPD	1	.2	.2	98.6
Retinopatía diabética	1	.2	.2	98.9
Otras polineuropatías	2	.5	.5	99.3
PO+RVOR+HAS+VIH	1	.2	.2	99.5
Pb meningitis	1	.2	.2	99.8
Traumatismo de la cabeza	1	.2	.2	100.0
Total	441	100.0	100.0	

**Gráfica 1.** Se eliminó el diagnóstico principal VIH (66.44%), para poder realizar la gráfica donde se pueden observar las otras patologías reportadas (33.56%).

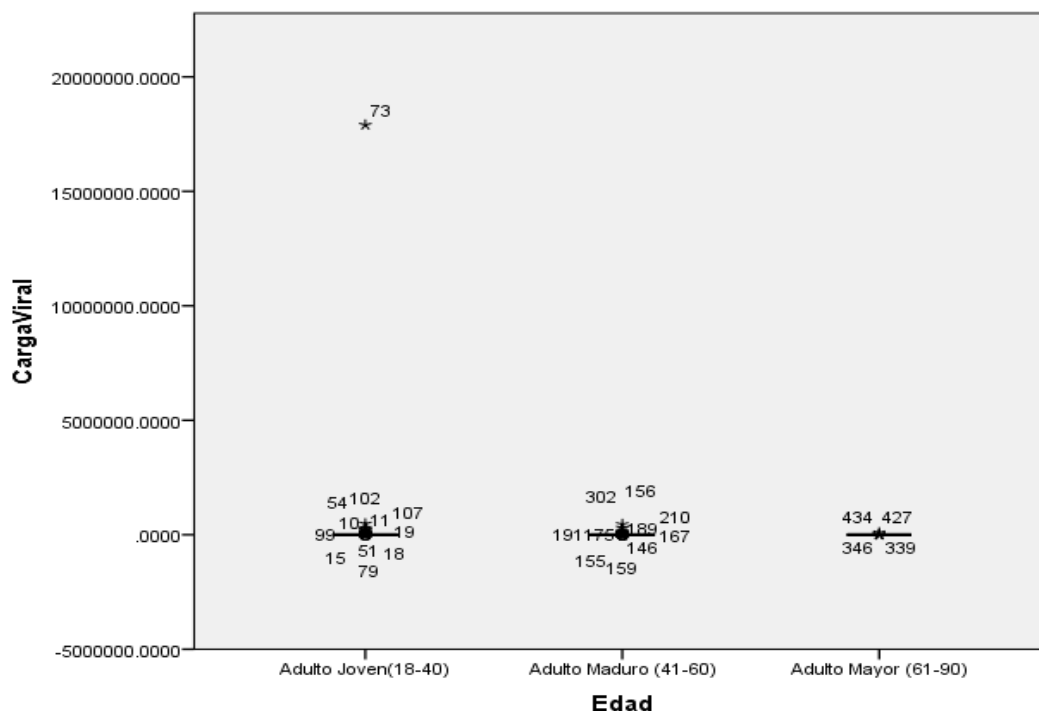


## Servicios

El Centro Médico ISSEMyM, es un Hospital de 3er Nivel que brinda a los derechohabientes atención integral y ofrece diferentes Especialidades Médicas. Las especialidades que se encontraron en este estudio fueron Medicina interna, Infectología, Epidemiología, Nefrología, Cirugía general y Unidad de Cuidados Intensivos que mandaron los estudios al Laboratorio Clínico para determinación de carga viral, logaritmo de carga viral, conteo de células CD4, CD8, relación de CD4/CD8 y CD3. Con los datos obtenidos se realizó el estudio estadístico para conocer la frecuencia de los Servicios que envían de manera aleatoria o constante aquellas pruebas para los pacientes con VIH.

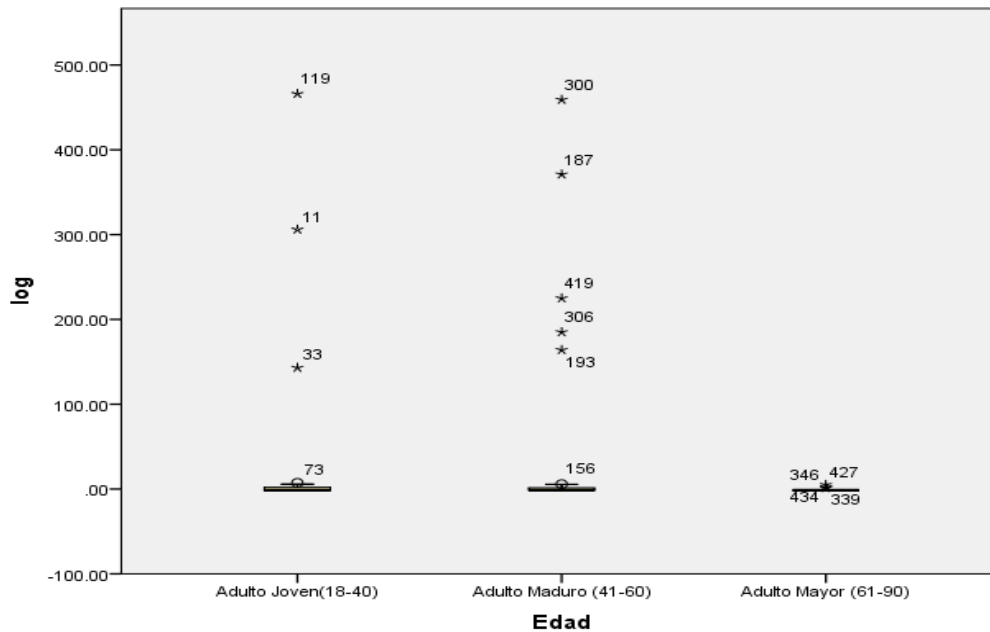


**Gráfica 2.** Se observan los porcentajes de los servicios en los que solicitaron las pruebas de carga viral, logaritmo de carga viral, CD4, CD8, relación de CD4/CD8 y CD3, en donde el 71.4% medicina interna, 27.2% infectología, .7% de epidemiología, 0.2% nefrología, 0.2% cirugía general y 0.2% unidad de cuidados intensivos.



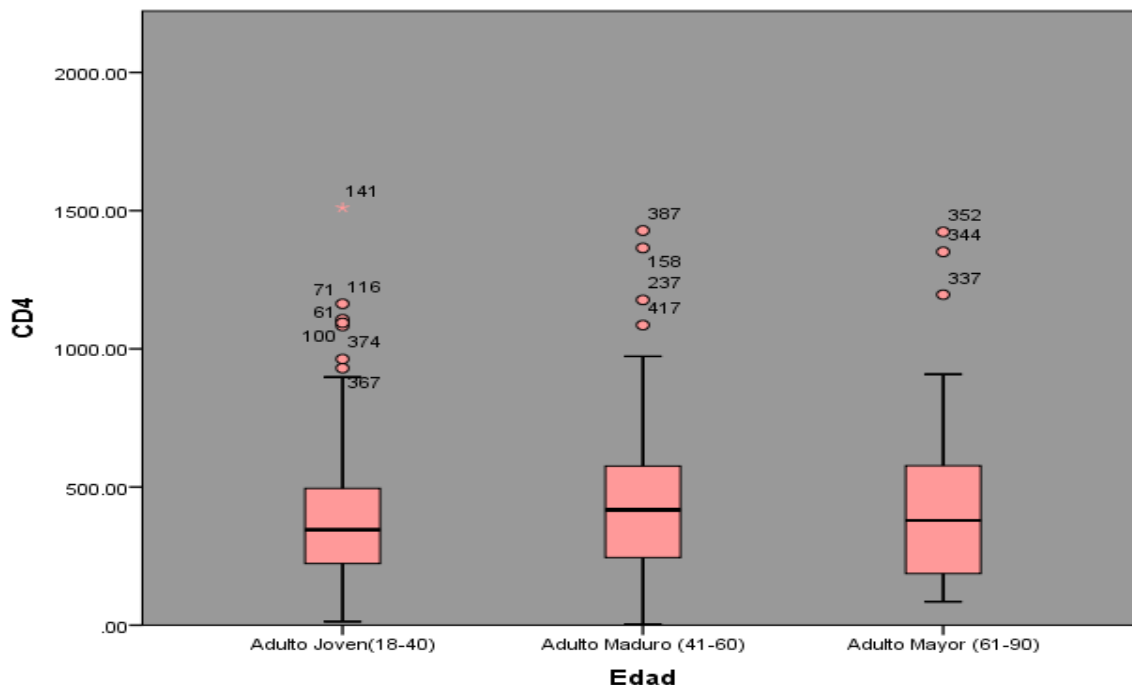
**Gráfica 3.** Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las tres categorías de edad: AJ, Am y AM con respecto a la variable analizada de carga viral.

En la gráfica se observa el punto máximo y el punto mínimo para cada grupo de edad con respecto a la carga viral, la mediana representa el 50% de los datos obtenidos, el punto mínimo es el valor más pequeño reportado y el punto máximo es el valor más grande de todos los datos en la variable analizada. Para el caso del AJ se obtuvo una mediana de -20 copias/ml, este valor significa que el 50% de los pacientes tienen una carga viral de -20 copias/ml, el punto mínimo es de -20 copias/ml y el punto máximo es 17900000 en la gráfica es la estrella que se encuentra por encima de 15000000 copias/ml. Para el Am se tiene una mediana de -20 copias/ml, un punto mínimo de -20 copias/ml y un punto máximo de 457000 copias/ml. El AM tiene una mediana de -20 copias/m, un punto mínimo de -20 copias/ml y un punto máximo de 93400 copias/ml.



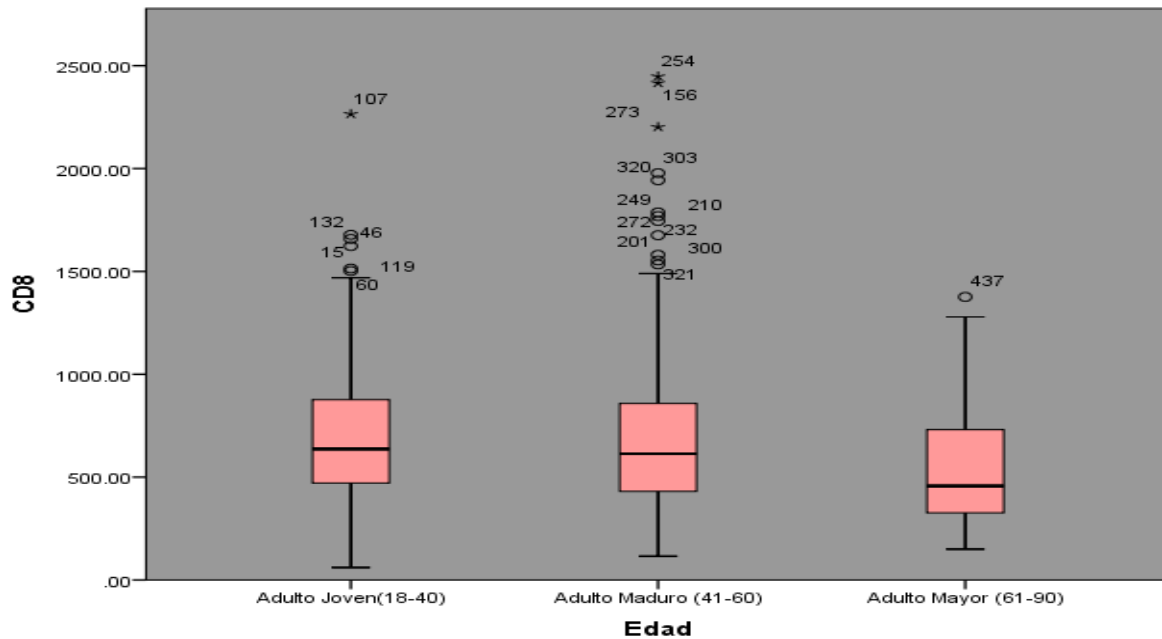
**Gráfica 4.** Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las tres categorías de edad: AJ, Am y AM con respecto a la variable analizada logaritmo de carga viral.

Para el AJ se obtuvo una mediana de -1.30 copias/ml, un punto mínimo de -1.30 copias/ml y el punto máximo es 466 copias/ml en la gráfica es la estrella que se encuentra por encima de 400 copias/ml, las otras estrellas que se pueden observar son puntos atípicos, los puntos atípicos son aquellos valores que están muy alejados de la mediana, en este caso los puntos atípicos corresponden a los resultados que son mucho mayores a -1.30 copias/ml. El Am tiene una mediana de -1.30 copias/ml, un punto mínimo de -1.30 copias/ml y el punto máximo es 459 copias/ml, las estrellas muestran los valores atípicos. Para el AM se obtuvo una mediana de -1.30 copias/ml, un punto mínimo de -1.30 copias/ml y un punto máximo de 4.97 copias/ml.



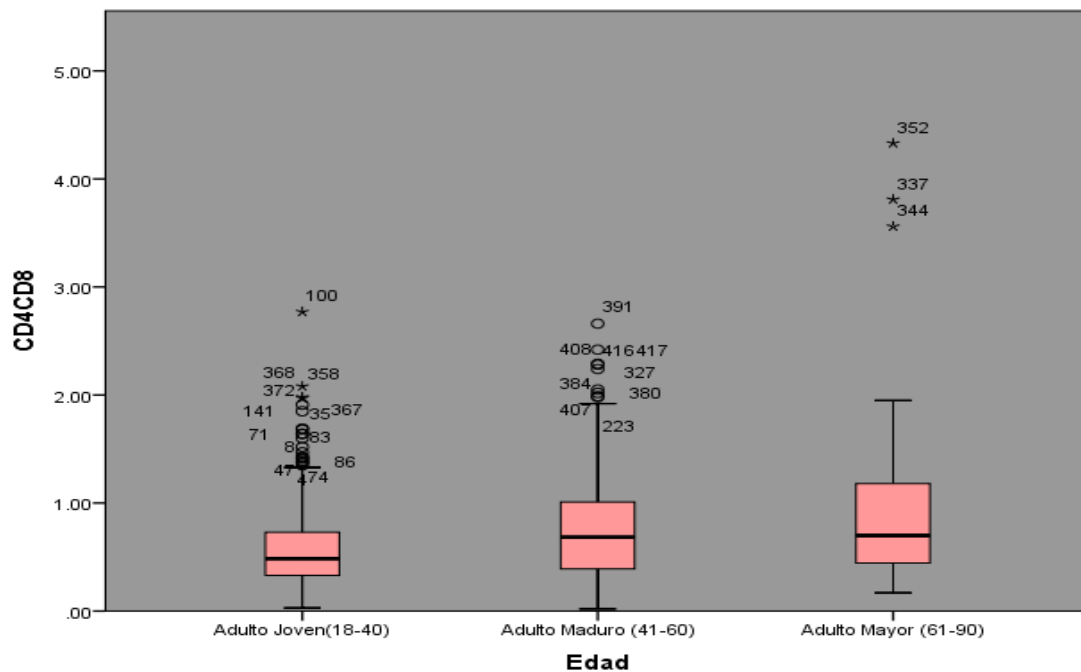
**Gráfica 5.** Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las tres categorías de edad: AJ, Am y AM con respecto a la variable analizada del conteo de CD4.

Para el AJ se obtuvo una mediana de 345 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 13 cels/ $\mu$ L y el punto máximo es 1511 cels/ $\mu$ L en la gráfica es la estrella que se encuentra por encima de 1500 cels/ $\mu$ L, también se pueden observar puntos atípicos que son los puntos que se encuentran por debajo del punto máximo. El Am tiene una mediana de 417 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 4 cels/ $\mu$ L de y el punto máximo es 459 cels/ $\mu$ L, de igual manera que en el caso anterior se tienen puntos atípicos. Para el AM se obtuvo una mediana de 379 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 85 cels/ $\mu$ L y un punto máximo de 1423 cels/ $\mu$ L, los puntos arriba del punto máximo son los valores atípicos.



**Gráfica 6.** Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las tres categorías de edad: AJ, Am y AM con respecto a la variable analizada del conteo de CD8.

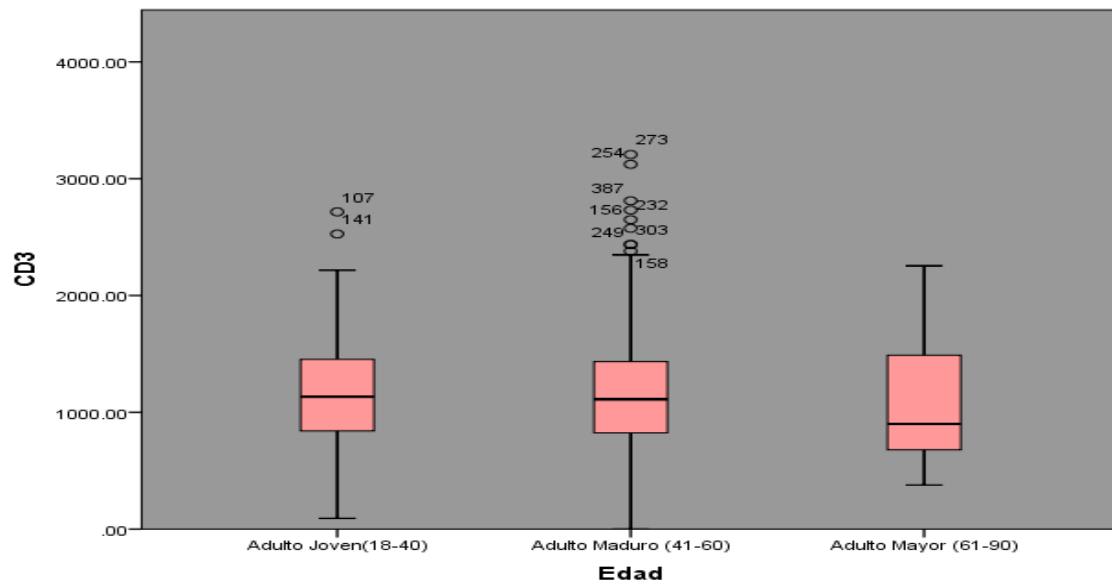
Para el AJ se obtuvo una mediana de 637 cels/μL, un punto mínimo de 61 cels/μL y el punto máximo es 2265 cels/μL. El Am tiene una mediana de 613 cels/μL, un punto mínimo de 116 cels/μL de y el punto máximo es 2448 cels/μL. Para el AM se obtuvo una mediana de 379 cels/μL, un punto mínimo de 85 cels/μL y un punto máximo de 1423 cels/μL. Para las tres categorías se pueden observar que hay puntos atípicos.



**Gráfica 7.** Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las tres categorías de edad: Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las tres categorías de edad: AJ, Am y AM con respecto a la variable analizada de la relación de células CD4/CD8.

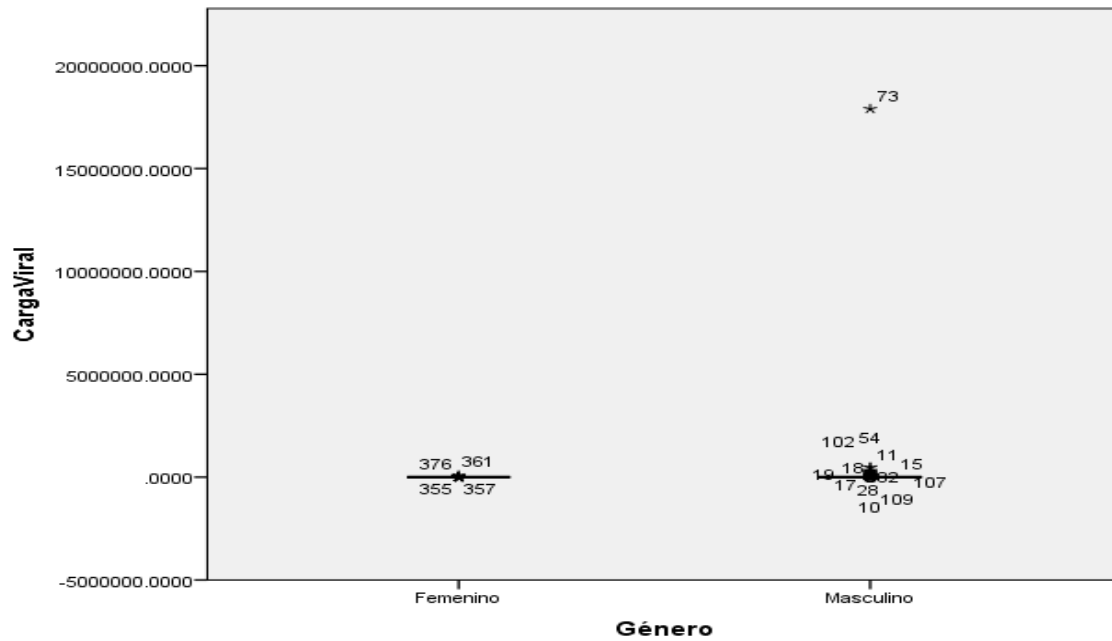
Para el AJ se obtuvo una mediana de 0.48 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 0.03 cels/ $\mu$ L y el punto máximo es 2.77 cels/ $\mu$ L. El Am tiene una mediana de 0.6850 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 0.02 cels/ $\mu$ L de y el punto máximo es 2.66 cels/ $\mu$ L. Para el AM se obtuvo una mediana de 0.7 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 0.17 cels/ $\mu$ L y un punto máximo de 1376 cels/ $\mu$ L. Para las tres categorías se pueden observar que hay puntos atípicos.





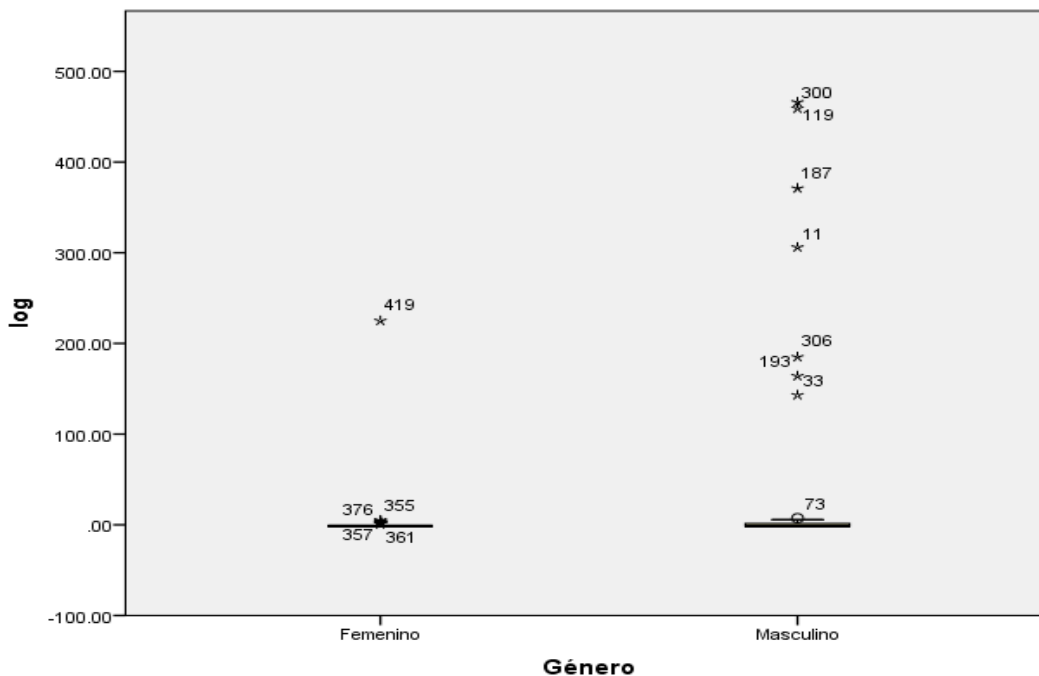
**Gráfica 8.** Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las tres categorías de edad: AJ, Am y AM con respecto a la variable analizada del conteo de CD3.

Para el AJ se obtuvo una mediana de 1133 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 92 cels/ $\mu$ L y el punto máximo es 2716 cels/ $\mu$ L. El Am tiene una mediana de 1112 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 0.83 cels/ $\mu$ L de y el punto máximo es 3207 cels/ $\mu$ L. Para el AM se obtuvo una mediana de 901 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 377 cels/ $\mu$ L y un punto máximo de 2254 cels/ $\mu$ L.



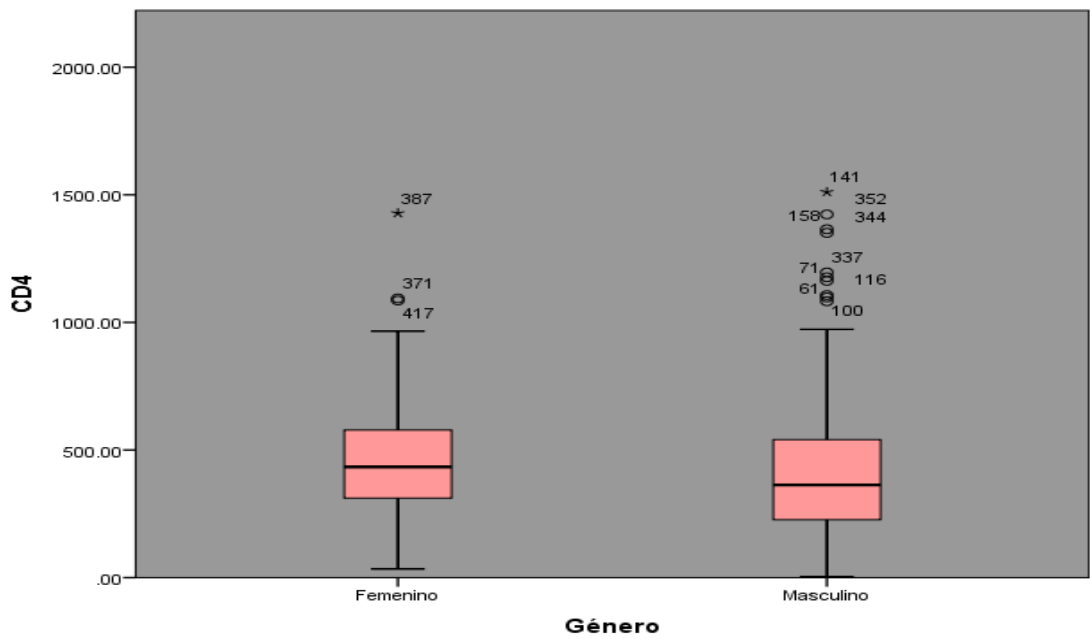
**Gráfica 9.** Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las categorías de sexo: Femenino y Masculino con respecto a la variable analizada de carga viral.

Para el sexo Femenino se obtuvo una mediana de 1790 copias/ml, un punto mínimo de -20 copias/ml y el punto máximo 93400 copias/ml. El sexo Masculino tiene una mediana de -20 copias/ml, un punto mínimo de -20 copias/ml y el punto máximo es 17900000 copias/ml.



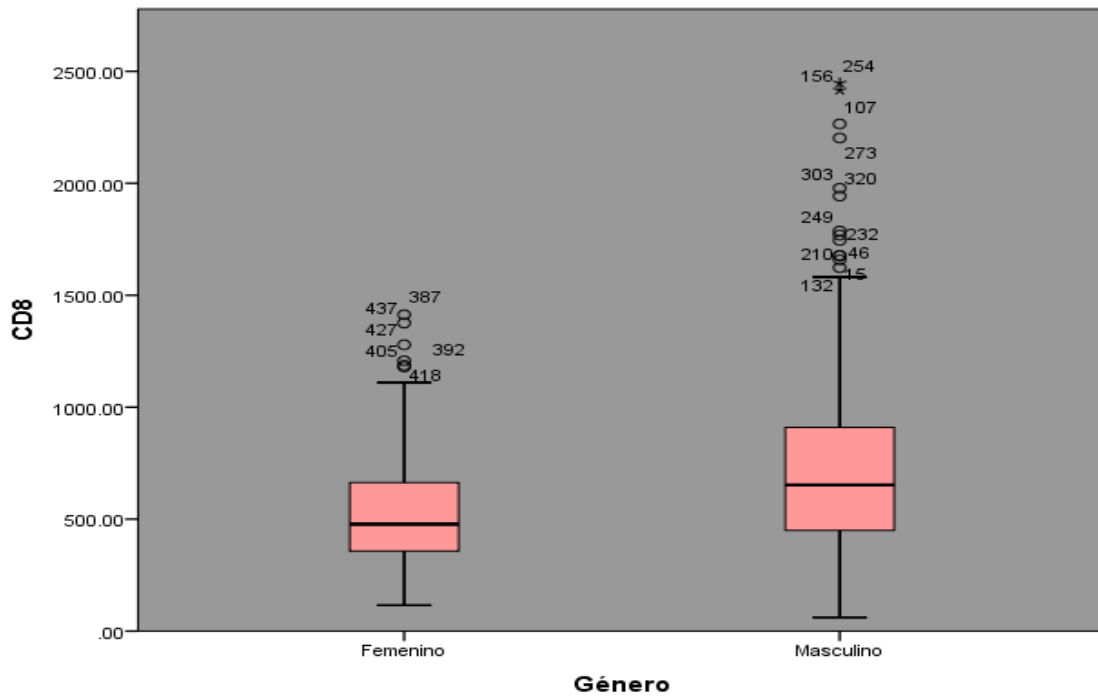
**Gráfica 10.** Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las categorías de sexo: Femenino y Masculino con respecto a la variable analizada del logaritmo de carga viral.

Para el sexo Femenino se obtuvo una mediana de -1.30 copias/ml, un punto mínimo de -1.30 copias/ml y el punto máximo de 225 copias/ml. El sexo Masculino tiene una mediana de -1.30 copias/ml, un punto mínimo -1.30 copias/ml y el punto máximo es 466 copias/ml. Para ambos casos se pueden observar puntos atípicos.



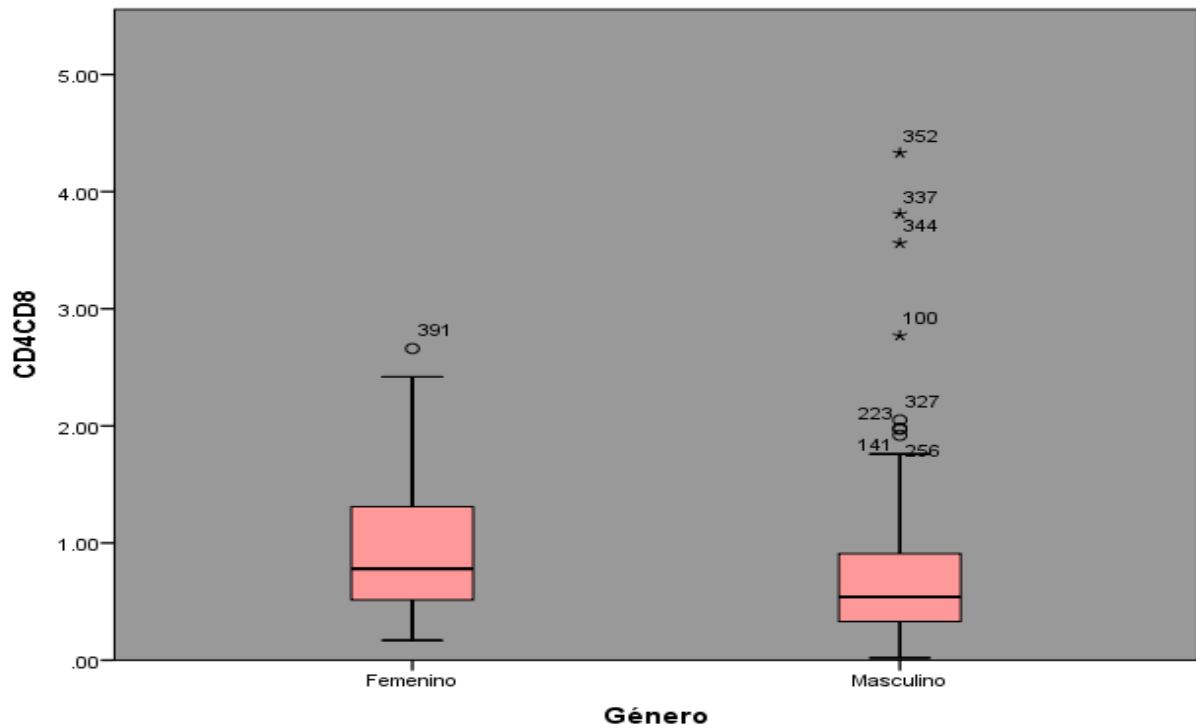
**Gráfica 11.** Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las categorías de sexo: Femenino y Masculino con respecto a la variable analizada del conteo de CD4.

Para el sexo Femenino se obtuvo una mediana de 433 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 34 cels/ $\mu$ L y el punto máximo 1428 cels/ $\mu$ L. El sexo Masculino tiene una mediana de 363 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo 4 cels/ $\mu$ L y el punto máximo es 1511 cels/ $\mu$ L, con puntos atípicos en ambas categorías de sexo.



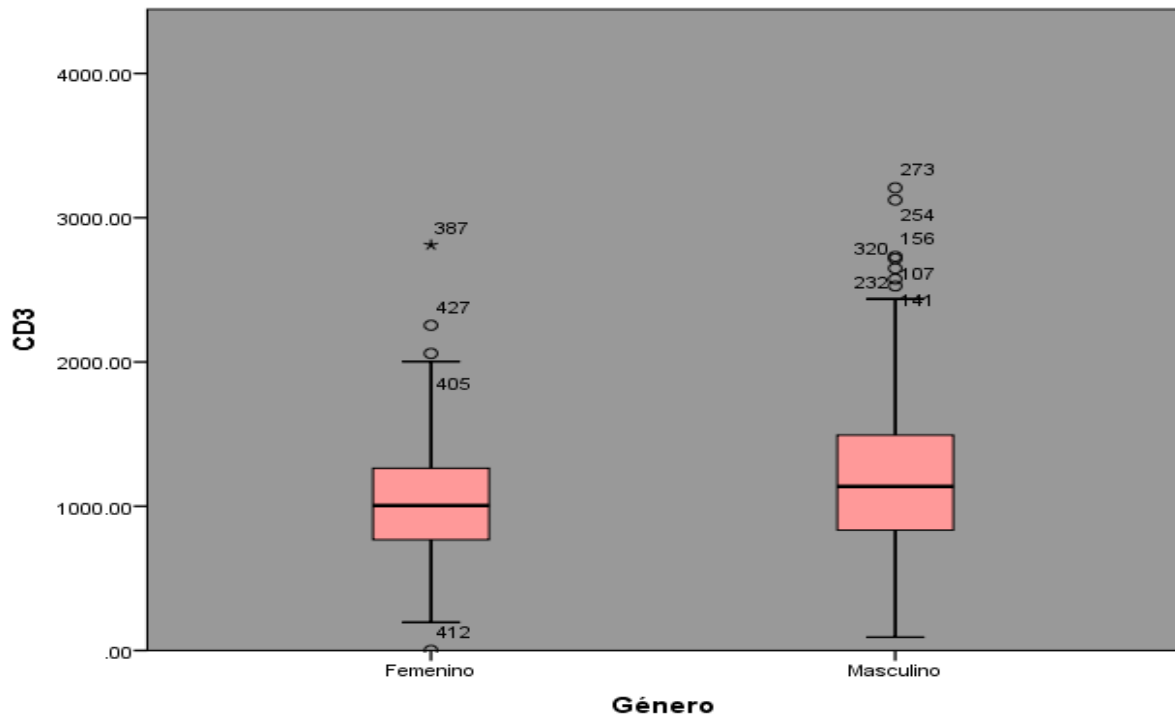
**Gráfica 12.** Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las categorías de sexo: Femenino y Masculino con respecto a la variable analizada del conteo de CD8.

Para el sexo Femenino se obtuvo una mediana de 477 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 116 cels/ $\mu$ L y el punto máximo 1413 cels/ $\mu$ L. El sexo Masculino tiene una mediana de 653 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo 61 cels/ $\mu$ L y el punto máximo es 2448 cels/ $\mu$ L, con puntos atípicos en ambas categorías de sexo.



**Gráfica 13.** Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las categorías de sexo: Femenino y Masculino con respecto a la variable analizada de la relación de CD4/CD8.

Para el sexo Femenino se obtuvo una mediana de 0.78 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 0.17 cels/ $\mu$ L y el punto máximo de 2.66 cels/ $\mu$ L. El sexo Masculino tiene una mediana de 0.54 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 0.02 cels/ $\mu$ L y el punto máximo es 4.33 cels/ $\mu$ L. Para el caso del sexo Femenino solo se puede observar un punto atípico en comparación con el sexo Masculino, esto significa que los hombres tienen más valores mucho más altos que la mediana.



**Gráfica 14.** Diagrama de caja y bigote de acuerdo a las categorías de sexo: Femenino y Masculino con respecto a la variable analizada del conteo de CD3.

Para el sexo Femenino se obtuvo una mediana de 1005 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo de 0.83 cels/ $\mu$ L y el punto máximo 2811 cels/ $\mu$ L. El sexo Masculino tiene una mediana de 1138 cels/ $\mu$ L, un punto mínimo 92 cels/ $\mu$ L y el punto máximo es 3207 cels/ $\mu$ L, con puntos atípicos en ambas categorías de sexo.

## **CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**



En este estudio se analizaron 441 resultados de los cuales 88 fueron del sexo femenino (20%) y 353 del sexo masculino (80%), a su vez la población se subdivide en tres categorías considerando las etapas de la adultez en: Adulto Joven 18- 40 años, Adulto Maduro de 41-60 años, y Senectud de 61-91 años; clasificándose así porque se prevé que en la edad adulta existen diferentes tipos de factores de riesgo.

Las variables cuantitativas evaluadas fueron la carga viral, logaritmo de carga viral, conteo celular de CD4, CD8, relación de CD4/CD8 y CD3 considerando los valores de referencia establecidos por el laboratorio clínico del Centro Médico ISSEMyM.

Considerando la prevalencia según el sexo y categoría de edad, la población predominante fue la masculina de la etapa Adulto Maduro con  $n=187$  es decir  $p= 42.38\%$  (Tabla 5). De acuerdo a las referencias consultadas este dato coincide con lo encontrado durante la investigación del Centro Nacional para la prevención y el Control del VIH y el sida (CENSIDA), 2013 donde refieren que el grupo de mayor prevalencia ha sido el sexo Masculino (80.2%) con edad Madura (63.8%), al igual que en el estudio de la Secretaría de Salud, la Dirección General de Epidemiología (DGE) y el Centro Nacional para la prevención y el Control del VIH y el sida (CENSIDA), 2016 donde se observa que en la mayoría de los casos con VIH predomina el sexo masculino.

En la tabla 3 se muestran los valores de la carga viral con  $\bar{x}= 48481.88$  copias/ml y de logaritmo de carga viral se obtuvo  $\bar{x}= 5.1$  copias/ml, este dato coincide con bibliografía consultada [30], donde se obtuvieron los valores de  $\bar{x}= 4.82$  copias/ml, 5.9 copias/ml y 5.16 copias/ml para el logaritmo de carga viral en diferentes grupos de pacientes con VIH. Con respecto a los valores obtenidos del conteo celular de CD4  $\bar{x}=415.29$  cels/ $\mu$ L, CD8  $\bar{x}=694.33$  cels/ $\mu$ L y CD3  $\bar{x}= 1160.51$  cels/ $\mu$ L, se puede decir que los pacientes se encuentran dentro del rango de los valores de referencia, lo que significa que en general su sistema inmunitario se encuentra estable, mientras que el valor de la carga viral  $\bar{x}= 48481.88$  copias/ml en general de los pacientes no es el esperado ya que un buen resultado para esta prueba es una carga viral indetectable ( $<20$  copias/ml).

En la tabla 4 se muestra el número de la población y el porcentaje de resultados con respecto al sexo donde  $n=88$  (20%) son mujeres y  $n=353$  (80%) son hombres, esto concuerda con la literatura consultada en la investigación de García Sánchez Inés 2004 [8], donde se menciona que por cada cuatro hombres infectados con VIH hay una mujer infectada, el valor de  $p$  para todas las variables analizadas: carga viral  $p=0.012$ , logaritmo

de carga viral  $p=0.012$ , CD4  $p=0.049$ , CD8  $p=0.000$ , relación de CD4/CD8  $p=0.000$  y CD3  $p=0.006$  demuestran que estos valores son significativos en relación al sexo según la prueba de U Mann-Whitney, esto se debe a diversos factores uno de ellos es el número de parejas activas sexualmente que tienen los hombres que son más a comparación de las mujeres tanto en hombres heterosexuales como homosexuales, el ser homosexual también era considerado como factor de exclusividad para contraer el virus pero con el paso del tiempo se demostró que tanto hombres como mujeres heterosexuales pueden ser infectados, mas sin embargo los hombres homosexuales tienen más probabilidad de contraer la enfermedad esto debido al gran número de ellos que no usa preservativo, de igual manera influye el tipo de encuentro sexual, ya que estos mismos, son los individuos que más practican sexo anal que es considerado el de mayor riesgo de transmisión, esta prevalencia es consecuencia de la mayor fragilidad de la mucosa anal, lo que genera inoculación directa del virus al torrente sanguíneo secundario al trauma de la mucosa anal que es generado durante la relación sexual.

Por otro lado el riesgo de transmisión de mujer a hombre es a través del sexo vaginal, este de acuerdo a la investigación consultada [13] se considera de menor riesgo que el sexo anal. [31]

Para el hombre, el riesgo y la vulnerabilidad se ven aumentados por las normas que le dificultan el reconocimiento de deficiencias en sus conocimientos sobre la sexualidad; por la relación que existe entre socializar y consumir alcohol; por la frecuencia en el uso de drogas, incluidas las intravenosas; y por las ocupaciones eminentemente masculinas (por ejemplo, la marinería y el ejército) que entrañan movilidad y desintegración de la familia. Por otro lado la mujer es más consciente con respecto a dichos temas, incluyendo el hecho de que cuando la pandemia del VIH apareció muchos de los drogadictos en ese tiempo solían compartir las jeringas y agujas para el caso de las drogas intravenosas.

En la tabla 6 se obtuvieron los resultados de la media y desviación estándar para cada variable de la población incluyendo ambos sexos pero ahora clasificándose por las tres categorías de edad: AJ  $n=166$  (37.55%), Am  $n=236$  (53.52%) y AM  $n= 39$  (8.84%), predominando los Adultos Maduros esto puede deberse a diversos factores, uno de ellos probablemente es que hayan iniciado su vida sexual cuando eran adolescentes, empezando a conocer y explorar su cuerpo en la década de los 80 cuando fueron descritos los primeros casos de VIH, otro factor importante y probable es el hecho de que

al inicio de la pandemia del VIH una importante vía de transmisión fue a través de las transfusiones de sangre y derivados de esta de acuerdo a la bibliografía consultada [14].

Los valores significativos para p fueron las variables de CD4  $p=0.020$  y relación de CD4/CD8  $p= 0.001$  de acuerdo a la prueba de U Mann-Whitney en relación a la edad entre AJ y Am con los valores de CD4  $\bar{x}= 386.21$  cels/ $\mu$ L, relación de CD4/CD8  $\bar{x}= 0.6333$  de AJ, por otro lado para Am CD4  $\bar{x}=428.66$  cels/ $\mu$ L, relación de CD4/C8  $\bar{x}= 0.7614$  lo que podría significar que los Adultos Jóvenes no tienen el tratamiento adecuado o están sin tratamiento, es por eso que su conteo celular tiene valores bajos con respecto a los valores de referencia establecidos por el laboratorio clínico del Centro Médico, lo que los hace más vulnerables a las infecciones oportunistas.

En relación a la edad entre AJ y AM de acuerdo a la prueba de U Mann-Whitney los valores significativos de p son de carga viral  $p=0.002$ , logaritmo de carga viral  $p=0.002$ , CD8  $p=0.004$  y relación de CD4/CD8  $p= 0.009$  con los valores de carga viral  $\bar{x}=5.71$  copias/ml, logaritmo de carga viral  $\bar{x}= 5.71$  copias/ml, CD8  $\bar{x}= 719.51$  cels/ $\mu$ L, relación de CD4/CD8  $\bar{x}= .6333$  para AJ mientras que para AM se obtuvieron los valores de carga viral  $\bar{x}=2380.58$  copias/ml, logaritmo de carga viral  $\bar{x}= -.914$  copias/ml, CD8  $\bar{x}= 563$  cels/ $\mu$ L, relación de CD4/CD8  $\bar{x}=1.0031$ , con respecto a la carga viral y el logaritmo de la carga viral en ninguno de los casos se encuentra la carga viral indetectable ( $-20$  copias/ml) que es lo ideal, pero la carga viral del AM es mucho más alta en comparación a la del AJ lo que indica que los AM no cuentan con un tratamiento lo que no es tan preocupante ya que los niveles de la carga viral no sobrepasan las 25000 copias/ml de acuerdo a la bibliografía consultada [8].

En relación a la edad entre Am y AM se tuvieron los valores de cargar viral  $p=0.016$ , logaritmo de carga viral  $p= 0.014$  y CD8  $p=0.035$ , observando los valores de carga viral  $\bar{x}=5561.18$  copias/ml, logaritmo de carga viral  $\bar{x}=5.66$  copias/ml y CD8  $\bar{x}= 698.29$  cels/ $\mu$ L para el Am, por otro lado para el AM se obtuvieron los valores de carga viral  $\bar{x}=2380.58$  copias/ml, logaritmo de carga viral  $\bar{x}= -0.914$  copias/ml y CD8  $\bar{x}= 563.20$  cels/ $\mu$ L, se puede notar que el AM obtuvo resultados más favorables lo que indica una mejor respuesta a la enfermedad y al tratamiento.

Para los valores obtenidos de CD8 se encuentran dentro de los valores de referencia establecidos, sin embargo comparándolos se puede observar que los niveles de CD8 del AJ es más alto que el del AM, lo cual deja más vulnerable al AJ ya que de acuerdo a la

bibliografía consultada el aumento de CD8 puede significar un fracaso en la terapia antiretroviral [25,30].

En la tabla 7 se obtuvieron los resultados solamente de la población femenina con respecto a las tres categorías de edad: AJ n=23 (5.23%), Am n=49 (11.14%) y AM n=16 (3.63%), se obtuvo el valor de la media y la desviación estándar para cada variable: carga viral, logaritmo de carga viral, CD4, CD8, relación de CD4/CD8 y CD3, se puede observar que en el caso de la carga viral y el logaritmo de la carga viral en general los niveles obtenidos son preocupantes ya que como se mencionó anteriormente ninguno de estos sobrepasa el nivel de 25000 copias/ml. Con respecto al conteo celular solo se puede destacar el hecho de que para el Adulto Mayor en las variables de CD4 y relación de CD4/CD8 los resultados obtenidos están por debajo de los niveles de referencia, esto se le atribuye al factor de la edad, las personas que ya se encuentran en la etapa de senectud tienden a tener el sistema inmunitario más vulnerable y debilitado a comparación de los individuos que son más jóvenes. Y de acuerdo a la prueba de U Mann-Whitney no se encontró ningún valor significativo para ninguna de las variables en relación a la edad.

En la tabla 9 se obtuvieron los valores de la media y desviación estándar de la población masculina agrupados en las tres categorías de edad AJ n=173 (32.41%), Am n=187 (42.38%) y AM n=23 (5.21%), según la prueba de U Mann-Whitney los valores significativos de p son para las variables de carga viral p=0.046, el conteo celular de CD4 p=0.023 y relación de CD4/CD8 p=0.004 en relación a la edad entre AJ y Am, el valor de la carga viral del AJ  $\bar{x}$ = 139427.67 copias/ml es mayor en gran número comparado con el Am  $\bar{x}$ = 7013.67 copias/ml, la primera cifra supera las 100,000 copias/ml lo que significa que estos pacientes no se encuentran en tratamiento y tienen que empezar a tomar uno, mientras que los Am pueden o no contar con tratamiento y los valores obtenidos se encuentran a pesar de no ser indetectables no son considerados alarmantes, más sin embargo es importante que estos pacientes reciban el tratamiento adecuado de acuerdo a la investigación consultada [8,30].

Con respecto al conteo celular de CD4 y la relación CD4/CD8, los valores que caben destacar del AJ son el conteo de CD4  $\bar{x}$ = 371.39 cels/ $\mu$ L, relación de CD4/CD8  $\bar{x}$ = 0.5722 ya que estos se encuentran debajo de los valores de referencia, lo cual es lo esperado si se relaciona con el resultado obtenido de la carga viral que es alto, un resultado bajo en el conteo de CD4 significa que debido al gran número de copias de RNA del virus en la

sangre no hay suficientes células CD4 que ayuden al sistema inmunitario a poder defenderse de este, ya que como se sabe estas células son el blanco principal del virus.

Para el caso de la carga viral  $p=0.004$ , logaritmo de la carga viral  $p=0.004$ , CD8  $p=0.001$ , relación de CD4/CD8  $p=0.000$  en relación con la edad entre AJ y AM, los valores de la carga viral  $\bar{x}= 139427.67$  copias/ml, logaritmo de la carga viral  $\bar{x}= 6.73$  para AJ y  $\bar{x}= -14.47$  copias/ml y logaritmo de la carga viral  $\bar{x}= -1.05$  copias/ml para AM se puede notar una gran diferencia entre estos resultados, se puede decir que los pacientes que se encuentran en la etapa de AM cuentan con el tratamiento adecuado, mientras que los AJ como se mencionó anteriormente necesitan un tratamiento ya que muchos pueden no estar tomando uno, o si lo están tomando que es otra posibilidad tengan que cambiar de tratamiento.

Los valores de  $p$  para el conteo de CD8  $p=0.001$  y relación de CD4/CD8  $p= 0.000$  en relación a la edad entre AJ y Am cabe destacar que en el caso de CD8 para ambas categorías de edad los resultados se encuentran dentro de los niveles de referencia, lo que significa que los pacientes se encuentran en buenas condiciones en relación a su sistema inmunitario aunque los valores para el AM sean menores se le atribuye a la edad como ya se mencionó en el caso anterior.

Respecto a la relación entre Am y AM se obtuvieron los valores de carga viral  $p= 0.023$ , logaritmo de carga viral  $p= 0.021$ , CD8  $p= 0.006$ , CD4/CD8  $p= 0.026$  con valores de carga viral  $\bar{x}=7013.67$  copias/ml, logaritmo de carga viral  $\bar{x}= 6.1$  copias/ml, CD8  $\bar{x}= 740.59$  cels/ $\mu$ L, CD4/CD8  $\bar{x}= 0.6898$  cels/ $\mu$ L para Am y carga viral  $\bar{x}= -14.47$  copias/ml, logaritmo de carga viral  $\bar{x}= -1.05$  copias/ml, CD8  $\bar{x}= 511.56$  cels/ $\mu$ L, CD4/CD8  $\bar{x}= 1.22$  cels/ $\mu$ L, se puede notar que el AM cuentan con mejores resultados ya que estos se encuentran dentro de los valores de referencia lo que indica una mejor progresión de los pacientes.

Como ya se mencionó anteriormente para ambos sexos la prevalencia en la edad es de Adulto Maduro, la mayor parte de la población incluyendo ambos sexos se contagia a través de transmisión sexual y existen factores de riesgo que correlacionan la transmisión del VIH a través de la vía sexual, como la prevalencia de infección de VIH en la población general; ya que mientras más prevalente es ésta entidad hay mayor riesgo de contraerla, el número de parejas sexuales, el tipo de encuentro sexual, la presencia de úlceras u otras enfermedades de transmisión sexual y uno de los factores más importantes en todas las formas de transmisión: la viremia de la pareja infectada. Por otro lado el preservativo

masculino por sí solo no basta en los entornos en que la pobreza y la desigualdad de sexo se confabulan para hacer a las mujeres pobres especialmente vulnerables a la infección por VIH.

Una atención sanitaria deficiente incluida la reutilización de jeringas, agujas y demás administrículos médicos también contribuyen a la transmisión del VIH en ambos sexos, pero en gran parte a al sexo masculino.

Algunos factores más como por ejemplo, es posible que los Am que reinician relaciones sentimentales después de un divorcio o del fallecimiento de su pareja desconozcan el riesgo de infección por el VIH y no usen condón.

El adelgazamiento y la sequedad de la vagina por causa de la edad pueden aumentar el riesgo de infección por el VIH en las mujeres maduras. Además, es posible que las mujeres que ya no se preocupan por el embarazo no usen el condón femenino ni le pidan a su pareja que use el condón masculino durante las relaciones sexuales. También debido a que estas personas desconocían el virus es probable que no se hayan hecho la prueba de detección de la infección por el VIH.

También es posible que los proveedores de atención de salud no piensan en preguntarles a los Adultos Maduros sobre sus factores de riesgo de contraer la infección por el VIH, incluida la actividad sexual, y no recomienden la prueba de detección correspondiente, debido a que en la actualidad el enfoque sobre la prevención del VIH son los Adultos Jóvenes y adolescentes. Algunas personas mayores pueden sentirse avergonzadas de hablar sobre la prueba de detección de la infección por el VIH con sus proveedores de atención de salud.

En la tabla 9 se agruparon los diagnósticos obtenidos de todos los pacientes en total 88 diagnósticos, se sabe que el 100% de los pacientes son portadores de VIH, por lo tanto VIH, portador de VIH y enfermedad por VIH fueron los diagnósticos más reportados dando un total de 62.4% de los diagnósticos, por esta razón para la realizar la gráfica se descartaron los diagnósticos ya mencionados para poder apreciar los otros diagnósticos. Se puede observar que a pesar del poco porcentaje que representan los otros diagnósticos muchos de estos como la neumonía, enfermedad renal crónica, leucopenia, pancreatitis, tuberculosis, entre otros son de importancia ya que son consecuencias del VIH de acuerdo a la bibliografía consultada [56, 57, 62, 69, 70, 71]. La infección aguda por

VIH cursa de forma sintomática en el 50-90% de los casos, sin diferencias entre los pacientes que adquieren la infección por diferentes vías de transmisión. La sintomatología es muy poco específica y parece un síndrome de mononucleosis: Fiebre, molestias faríngeas, pequeñas adenopatías, rash máculo-papular, artro-mialgias, los cuales también se pueden observar como diagnósticos reportados en la tabla.

El servicio de Medicina interna es el servicio que más solicito los estudios como se puede observar en la gráfica 2 ya que esta rama de la medicina es especialmente donde se atienden a los pacientes con VIH.

Gráfica 3 y 4. Para ambas pruebas (carga viral y logaritmo de carga viral) la mediana fue de -20 copias/ml y -1.30 copias copias/ml respectivamente para las tres categorías de edad, esto quiere decir que en el 50% de estos pacientes, sus niveles de virus en la sangre están siendo indetectables lo cual es un buen pronóstico, los pacientes se encuentran en tratamiento por lo que muestran estos resultados y los resultados altos indican una falta de tratamiento.

En la gráfica 5 para el caso del AJ y AM se obtuvieron medianas que se encuentran por debajo de los niveles de referencia establecidos, no son valores alarmantes ya que de acuerdo a la bibliografía consultada\*\* estos valores pueden variar cuando se está empezando a tomar un tratamiento, los puntos mínimos como es de suponerse quieren decir que los pacientes no se encuentran en un tratamiento.

En la gráfica 6 en las tres categorías de edad se obtuvieron puntos máximos que sobrepasan por mucho los niveles de referencia, estos puntos máximos indican a los pacientes sin tratamiento ya que entre más virus haya en la sangre más habrá células CD8, lo cual no es tan conveniente ya que lo ideal es que haya más células CD4 que CD8.

Para las gráficas 7,8, 9, 10 al igual que en el caso anterior pero con la diferencia de la variable analizada con respecto a la edad, se obtuvieron medianas para ambas pruebas (carga viral, logaritmo de carga viral) que nos indican que el 50% de los pacientes tienen una carga viral indetectable por las mismas razones que se mencionaron anteriormente.

En la gráfica 11 se observan las categorías de sexo: Femenino y Masculino como el eje **x** y como el eje **y** la variable del conteo de CD4. Para el sexo Femenino se obtuvo una

mediana de 433 cels/uL, un punto mínimo de 34 cels/uL y el punto máximo 1428 cels/uL. El sexo Masculino tiene una mediana de 363 cels/uL, un punto mínimo 4 cels/uL de y el punto máximo es 1511 cels/uL, con puntos atípicos en ambas categorías de sexo.

En la gráfica 12 se observan las categorías de: Femenino y Masculino como el eje **x** y como el eje **y** la variable del conteo de CD8. Para el sexo Femenino se obtuvo una mediana de 477 cels/uL, un punto mínimo de 116 cels/uL y el punto máximo 1413 cels/uL. El sexo Masculino tiene una mediana de 653 cels/uL, un punto mínimo 61 cels/uL de y el punto máximo es 2448 cels/uL, con puntos atípicos en ambas categorías de sexo.

En la gráfica 13 Para el caso del sexo Femenino solo se puede observar un punto atípico en comparación con el sexo Masculino, esto significa que los hombres tienen más valores mucho más altos que la mediana.

Con respecto al conteo celular (CD4, CD8, CD4/CD8, CD3) y el sexo, se obtuvieron medianas que se encuentran dentro de los valores de referencia, esto indica que el 50% de los pacientes de acuerdo a estas variables se encuentran gracias al tratamiento se encuentran en buenas condiciones respecto a su sistema inmunitario y como ya se sabe los puntos mínimos y máximos se refieren a los pacientes que no están en tratamiento o empiezan a tomar uno.



## **CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES**

Los resultados obtenidos muestran una prevalencia en la categoría de Adulto Mayor para ambos sexos (53.52%) y en el sexo Masculino (80%), de acuerdo con la clasificación por edad empleada durante el análisis se puede observar una clara asociación entre el sexo y la edad de los pacientes, los factores a los que se atribuye este hecho son principalmente sociales y sexuales.

Por otra parte, los valores los obtenidos a partir de la media, mediana, desviación estándar, puntos máximos y mínimos para cada una de las variables nos muestran si existe o no una progresión en la enfermedad, al igual que nos indica que pacientes están o no en tratamiento.

Las medianas indicaron que en cada una de las pruebas el 50% de los pacientes tienen valores de carga viral, logaritmo de carga viral, CD4, CD8, CD4/CD8 y CD3 que se encuentran dentro de los valores establecidos por el laboratorio, lo que indica un pronóstico favorable para estos pacientes. Mientras que los valores de p con la prueba de U-Mann Whitney nos indicaron cuales resultados son los que tienen una relación entre el sexo y la edad.

Por los resultados obtenidos del análisis de esta investigación, podríamos considerar que para el sector Salud se requieren soluciones concretas para la detección a tiempo, prevención y tratamiento del VIH.

## **CAPÍTULO 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Lamotte Castillo JA, Infection due to HIV/aids in the current world, Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología, 2014:117.
2. Torruco Garcia U, Infección por VIH y sida, dos mundos que se apartan, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, enero-febrero 2016.
3. M. Vall Mayans, Carga viral del VIH y carga preventiva del VIH en atención primaria de salud, Centro de Estudios Epidemiológicos sobre el Sida de Cataluña. Hospital Universitario «Germans Trias i Pujol».
4. Noda Albelo AL, Vidal Talle LA, Pérez Lastre JE, Cañete Villafranca R, Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH, Rev cubana med, abril-junio 2013.
5. Barrera Ramírez LM, Drago Serrano ME, Pérez Ramos J, Zamora AC, Gómez Arroyo F, Sainz Espuñes TR, Mendoza Pérez F, Citometría de flujo: vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica, Rev Inst Nal Enf Resp Mex, enero-marzo 2004 páginas: 42-55.
6. Vinueza Burgos C, PCR en Tiempo Real: la nueva era de la información genética celular (Real Time PCR: the new age of celular genetic information), REDVET, 2009.
7. Guía clínica síndrome de inmunodeficiencia adquirida, Rev Chil Infect, 2010, 239-276.
8. Carter Michael, CD4, carga viral y otras pruebas, Programa de prevención del VIH Pan-London del NHS y el Departamento de salud del Reino Unido, 2009, consultado en <https://www.aidsmap.com/file/1004226/>, noviembre 2016.
9. Carrillo Maravilla E, Villegas Jiménez A, El descubrimiento del VIH en los albores de la epidemia del SIDA, Rev Invest Clín 2004, 130-133.
10. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V, Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales, Enferm Infecc Microbiol Clin 2011, 297-307.
11. Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, Rinaldo CR, Detels R, Jacobson LP, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. JAMA. 2007, 297:2349-50.
12. García Sánchez I, Diferencias de género en el VIH/SIDA, GacSanit. 2004.

13. Sánchez Álvarez C, Acevedo Mejía J J, González Vélez M, Factores de riesgo y métodos de transmisión por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, CES Salud Pública 2012, 28-37.
14. Quian J, Gutiérrez S, González V, Virus de la inmunodeficiencia y transfusiones: un alerta pediátrico, Arch Pediatr Urug, 2011.
15. Valdespino J L, García García M L, Conde González C J, Olaiz Fernández G, Palma O, Sepúlveda J, Prevalencia de infección por VIH en la población adulta en México; una epidemia en ascenso y expansión, Salud Pública Méx 2007, S386-s384.
16. Pogrányivá A, El sida y las personas AIDS and the elderly, Gerokomos 2006. Vol. 17; 33-40
17. Soto Ramírez L E, Mecanismos patogénicos de la infección por VIH, Rev Invest Clín 2004, 143-152.
18. Villaverde Alarcón J O, Piscoya Sara J R, 35 años de la pandemia del VIH: lecciones de un esfuerzo multidisciplinario, DIAGNOSTICO 2016, 117-121.
19. Lizarazo J, Chaves O, Peña Y, Escandón P, Agudelo Clara I, Castañeda E, Comparación de los hallazgos clínicos y de supervivencia entre pacientes VIH positivos y VIH negativos con criptococosis meníngea en un hospital de tercer nivel, Acta Médica Colombiana 2012, 49-61.
20. Miranda Gómez O, Nápoles Pérez M, Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana, Revista Cubana de Medicina Militar 2009, 63-72.
21. Izazola Licea J A, Sucilla Pérez H, García de León Moreno C, Cerezo Díaz D, VIH/SIDA en México 2012.
22. Aguirrebenga Iburguren K, Enfermedades asociadas a la infección VIH, 93-128.
23. Delgado R, Características virológicas del VIH, Enferm Infecc Microbiol Clin, 2011, 58-65.
24. Castillo Lamotte J A, Infección por VIH/sida en el mundo actual, MEDISAN 2014, 117.
25. Mayans V, Carga viral del VIH y carga preventiva en atención primaria de salud, Aten Primaria 1997, 399-400.
26. Ruiz Arnó A, Clotet B, Carga viral: técnicas de cuantificación, valor pronóstico y utilidad clínica para el seguimiento del paciente VIH-1 positivo, JANO 1997, 69-72.

27. Iglesias Chiesa M C, Reyes Terán G, 30 años del VIH-SIDA perspectiva desde México, publicación de CIENI (Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas).
28. Rangel Héctor R, Garzaro D, Pujol Flor H, Diversidad genética del virus de inmunodeficiencia humana en las américas, con énfasis en la epidemia venezolana, INCI 2009.
29. Álvarez Estévez M, Reina González G, Aguilera Guirao A, Rodríguez Martín C, García García F, Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015, 44-52.
30. Lado Lado FL, Prieto Martínez A, Losada Arias E, Ortiz de Barrón Cabarcos A, Aguilera Guirao A, Pérez de Molino ML, Correlación entre linfocitos CD4 y carga viral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con tuberculosis.
31. Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, Kanchanaraksa S, Kaslow R, Visscher B, Rinaldo C, Phair J. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med* 1987, 61-66.
32. Horowitz HW, Wormser GP. Care of the adult patient with HIV infection. En *AIDS and other manifestation of HIV infection*. Madrid: Elsevier Science; 2003, 297-362.
33. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity: review. *BMJ* 2009, 338:a3172.
34. Ghys PD, Zaba B, Prins M. Survival and mortality of people infected with HIV in low and middle income countries: results from the extended ALPHA network. *AIDS*. 2007, 6:S1-4.
35. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, Larsen CS, Tauris P, Møller A, Sorensen HT. Low mortality in HIVinfected patients starting highly active antiretroviral therapy: a comparison with the general population. *AIDS*. 2004, 89-97.
36. Marin B, Thiébaud R, Bucher HC, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009 1743-53.
37. Ruth I C, Benjamin K, Chen S, Choe Nathaniel R L, Vpr Is Required for Efficient Replication of Human Immunodeficiency Virus Type-1 in Mononuclear Phagocytes, *Virology*, 1995: 935-944.

38. Herbeck JT, Peebles K, Edlefsen P, Rolland M, Murphy JT, Gottlieb GS, Abernethy N, Mullins JI, Mittler JE, Goodreau SM, HIV population-level adaptation can rapidly diminish the impact of a partially effective vaccine, *Vaccine*, 2017, 2-7.
39. Torti C, Prosperi M, Motta D, Digiambenedetto S, Maggiolo F, Paraninfo G, Ripamonti D, Cologni G, Fabbiani M, Caputo SL, Sighinolfi L, Ladisa N, Hamad EI, Quiros-Roldan E, Frank I, Factors influencing the normalization of CD4+ T cell count, percentage and CD4+/CD8+ T cell ratio in HIV-infected patients on long-term suppressive antiretroviral therapy, *Clinical Microbiology and Infection*, 2012, 449-458.
40. Yi-Ching T, Liang-Yin K, Po-Liang L, Kuei-Hsiang L, Su-Chen L, Yi-Ying L, Li-Chiu C, Wen-Chan T, Comparison of the Roche COBAS TaqMan HIV-1 test V1.0 with v2.0 in HIV viral load quantification, *Kaoshiung Journal of Medical Sciences*, 2015, 188-193
41. Shi A, Nguyen PK, Cabral HJ, Diez-Barroso R, Derry PJ, Kanahara SM, Kumar VA, Development of peptide inhibitors of HIV transmission, *Bioactive Materials*, 2016, 109-121.
42. Gearhart TL, Montelaro RC, Schurdak ME, Pilcher CD, Rinaldo CR, Kodadek T, Park Y, Islam K, Yurko R, Marques E, Burke DS, Selection of a potential diagnostic biomarker for HIV infection from a random library of non-biological synthetic peptoid oligomers, *Journal of Immunological Methods*, 85-89.
43. Ciftci HI, Fujino H, Koga R, Yamamoto M, Kawamura S, Tateishi H, Iwatani Y, Otsuka M, Fujita M, Mutational analysis of HIV-2 Vpx shows that proline residue 109 in the poly-proline motif regulates degradation of SAMHD1, *FEBS Letters*, 2015, 1505-1514.
44. Costa da Rosa M, Caurio Lobato R, Vitola Goncalves C, Oliveira da Silva NM, Martinez Barral MF, Barral de Martinez AM, Pousada da Hora V, Evaluation of factors associated with vertical HIV-1 transmission, *J Pediatr*, 2015, 523-528.
45. Chiang K, Liu H, Rice AP, miR-132 enhances HIV-replication, *Virology*, 2013, 1-4.
46. Couturier J, Hutchison AT, Medina MA, Gingaras C, Urvil P, Yu X, Nguyen C, Mahale P, Lin L, Kozinetz CA, Schmitz JE, Kimata JT, Savidge TC, Lewis DE, HIV replication in conjunction with granzyme B production by CCR5+ memory CD4 T cells: Implications for bystander cells and tissue pathologies, *Virology*, 2013, 175-178.

47. Sahu G, Farley K, El-Hage N, Aiamkitsumrit B, Fassnacht R, Kashanchi F, Ochem A, Simon GL, Karn J, Hauser KF, Tyagi M, Cocaine promotes both initiation and elongation phase of HIV-1 transcription by activating NF- $\kappa$ B and MSK1 and inducing selective epigenetic modifications at HIV-1 LTR, *Virology*, 2015, 185-202.
48. Herzig E, Hizi A, The importance of glutamine 294 that affects the ribonuclease H activity of the reverse transcriptase of HIV-2 to viral replication, *Virology*, 2015, 13-20.
49. Cobos Jiménez V, Martínez F, Booiman T, A. van Dort K, A. van de Klundert M, Gordon A, Geijtenbeek T, Kootsra N, G3BP1 restricts HIV-1 replication in macrophages and T-cells by sequestering viral RNA.
50. Hui-Ling Z, Feng-Liang L, Ya-Bin J, Deng Q, Bei-Lei L, Zhuo M, Xiao-Hui I, Yong-Tang Z, Ling F, The effects of TRIM $\alpha$  polymorphism on HIV-2ROD and SIVmac239 replication in PBMCs from Chinese rhesus macaques and Vietnamese-origin cynomolgus macaques, 2016, 222-229.
51. Van Dis ES, Moore TC, Lavender KJ, Messer RJ, Keppler OT, Verheyen J, Dittmer U, Hasenkrug KJ, No SEVI-mediated enhancement of rectal HIV-1 transmission of HIV-1 in two humanized mouse cohorts, *Virology*, 2016, 88-95.
52. Hollenbaugh JA, Montero C, Schinazi RF, Munger J, Kim B, Metabolic profiling during HIV-1 and HIV-2 infection of primary human monocyte-derived macrophages, *Virology*, 2016, 106-114.
53. Dufresne FE, Lucchetti M, Martin A, André E, Dessilly G, Kabamba B, Goubau P, Ruelle J, Modulation of the NF- $\kappa$ B signaling pathway by the HIV-2 envelope glycoprotein and its incomplete BST-antagonism, *Virology*, 2017, 11-16.
54. Dolan K, Moazen B, Noori A, Rahimzadeh S, Farzadfa F, Hariga F, People who injects drugs in prison: HIV prevalence, transmission and prevention, *International Journal of Drug Policy*, 2015, S12-S15.
55. Petroccioli E, Chiacchio T, Pepponi I, Vanini V, Urso R, Cuzzi G, Barcellini L, Cirillo DM, Palmieri F, Ippolito G, Goletti D, First characterization of the CD4 and CD8 T-cell responses to QuantiFERON-TB Plus, *Journal of Infection*, 2016, 588-597.
56. Volpe M, Uglietti A, Castagna A, Mussini C, Marchetti G, Bellagamba R, Bini T, Mancusi D, Termini R, Cardiovascular disease in women with HIV-1 infection, *International Journal of Cardiology*, 2017, 50-56.



57. Pyeon D, Timani KA, Gulraiz F, He JJ, In-Woo P, Function of ubiquitin (Ub) specific protease 15 (USP15) in HIV-1, replication and viral protein degradation, *Virus Research*, 2016, 161-169.
58. Zaric M, Becker PD, Hervouet C, Kalcheva P, Yus BI, Cocita C, O'Neill A, Kwon SY, Klavinskis LS, Long-lived tissue resident HIV-1 specific memory CD8+ T cells are generated by skin immunization with live virus vectored microneedle arrays, *Journal of Controlled Release*, 2017, 166-175.
59. Ross JM, Ying R, Celum CL, Baeten J, Thomas KK, Murnane PM, Rooyen H, Hughes JP, Barnabas RV, Modeling HIV disease progression and transmission at population-level: The potential impact of modifying disease progression in HIV treatment programs, *Epidemics*, xxxx, xxx-xxx.
60. Rouers A, Klingler J, Su B, Samri A, Laumond G, Even S, Avettand-Fenoel V, Richetta C, Paul N, Boufassa F, Hocqueloux L, Mouquet H, Rouzioux C, Lambotte O, Autran B, Graff-Dubois S, Moog C, Moris A, HIV-Specific B Cell Frequency Correlates with Neutralization Breadth in Patients Naturally Controlling HIV-Infection, *EBioMedicine*, 2017, 158-169,
61. Sung JA, Sholtis K, Kirchherr J, Kuruc J, Gay CI, Nordstrom JL, Bollard CM, Archin NM, Margolis DM, Vorinostat Renders the Replication-Competent Latent Reservoir of Human Immunodeficiency Virus(HIV) Vulnerable to Clearance by CD8 T cells, *EBioMedicine*, 2017, 52-58.
62. Alamolhoda M, Jafari P, Mohammad S, Kazerooni P, Reliability and validity of Persian version of Medical Outcome Study-HIV health survey in Iranian people living with HIV, *J Tradit Chin Med*, 2017, 695-701.
63. Ranasinghe S, Lamothe PA, Soghoian D, Picker L, Kappler JW, Walker B, Antiviral CD8+ T Cells Restricted by Human Leukocyte Antigen Class II Exist during Natural HIV Infection and Exhibit Clonal Expansion, *Immunity*, 2016, 917-930.
64. Khademi A, Saure D, Schaefer A, Nucifora K, Braithwaite S, Roberts Mark S, HIV Treatment in Resource-Limited Environments: Treatment Coverage and Insights, *Value in health*, 2015, 1113-1119.
65. Mubenga IE, Maheshe G, Chimanka D, Penile gangrene in HIV patient, *African Journal of Urology*, 2017, 175-178.
66. Luft LM, Gill MJ, Church DL, HIV-1 viral diversity and its implications for viral load testing review of current platforms, *International Journal of Infectious Diseases* , 2011, e661-e670.

67. Wejse C, Patsche CB, Kuhle A, Bamba FJV, Mendes MS, Lemvik G, Gomes VF, Rudolf F, Impact of HIV-1, HIV-2, and HIV -1+2 dual infection on the outcome of tuberculosis, *International Journal of Infectious Diseases*, 2015, 128-134.
68. Wing EJ, HIV an aging, *International Journal of Infectious Diseases*, 2016, 61-68.
69. Salvaña EM, Shewem BE, Ching PR, Frost S, Ganchua SK, Itable JR, The changing molecular epidemiology of HIV in the Philippines, *International Journal of Infectious Diseases*, 2017, 44-50.
70. Lawson L, Muc M, Oladimeji O, Iweha C, Opoola B, Abdurhaman S, Bimba J, Cuevas LE, Tuberculosis and diabetes in Nigerian patients with and without HIV, *International Journal of Infectious Diseases* , 2017, 121-125.
71. Ramírez Crabtree B, Caro Vega Y, Shepherd BE, Le C, Turner M, Frola C, Grinsztejn B, Cortes C, Padgett D, Sterling TR, McGowan CC, Person A, Outcomes of HIV-positive with cryptococcal meningitis in the Americas, *International Journal of Infectious Diseases*, 2017, 57-63.
72. Sun T, Liu L, Zhang Y, Jia X, Lu H, Itraq based investigation of plasma proteins in HIV infected and HIV/HBV coinfecting patients- C9 and KLK are related to HIV/HBV coinfection, *International Journal of Infectious Diseases*, 2017, 64-71.
73. Awad SF, Chemaitelly H, Abu-Raddad L, Estimating the annual risk of HIV transmission within HIV sero-discordant couples in sub-Saharan Africa, *International Journal of Infectious Diseases*, 2017.
74. Escota GV, Halloran JA, Powderly WG, Presti RM, Understanding mechanisms to promote successful aging in persons with HIV, *International Journal of Infectious Diseases*, 2017, 56-64.
75. Sandstrom Teslin S, Ranganath N, Angel BJ, Impairment of the type I interferon response by HIV-1: Potential targets for HIV eradication, *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2017, 1-16.
76. Feng X, Wang J, Gao Z, Tian Y, Zhang L, Chen H, Zhang T, Xiao L, Yao J, Xing W, Qiu M, Jiang Y, An alternative strategy to western blot as a confirmatory diagnostic test for HIV infection, *Journal of Clinical Virology*, 2017, 8-11.
77. Puglia M, Stasi C, Da Fre M, Voller F, Prevalence and characteristics of HIV/HBV and HIV/HBV coinfections in Tuscany, *Braz J Infect Dis*, 2016, 330-334.
78. Ferreira AC, Coelho LE, Grinsztejn E, S. de Jesus C, Guimaraes M, Veloso V, Grinsztejn B, Cardoso S, Transmitted drug resistance in patients with acute/recent HIV in Brazil, *Braz J Infect Dis*, 2016, 396-401.

79. Cardoso Torres RM, Marques da Cruz M, Santos Périssé AR, Franqueira Pires DR, High HIV infection prevalence in a group of men who have sex with men, *Braz J Infect Dis*, 2016, 596-605.
80. Duro R, Rocha-Pereira N, Figueiredo C, Piñeiro C, Caldas C, Serrao, R, Sarmiento A, Routine CD4 monitoring in HIV patients with viral suppression: Is it really necessary? A portuguese cohort, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2017, 1-5.
81. Rzeszutek M, Oniszczenko W, Schier K, Biernat-Kaluza E, Gasik R, Temperament traits, social support, and trauma symptoms among HIV/AIDS and chronic pain patients, *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 2016, 137-146.
82. Chemaitelly Hiam, Awad AF, Abu-Raddad LJ, The risk of HIV transmission within HIV-1 sero-discordant couples appears to vary across sub-Saharan Africa, *Epidemics*, 2014, 1-9.
83. Konrad BP, Taylor D, Conway J, Ogilvie G, Coombs D, On the duration of the period between exposure to HIV and detectable infection, *Epidemics*, 2017, 73-83.
84. Le Vu S, Ratmann O, Delpech V, Brown A, Gill N, Tostevin A, Fraser C, Volz E, Comparison of cluster-based and source-attribution methods for estimating transmission risk using large HIV sequence databases, *Epidemics*, xxxx, xx-xx.
85. Chin C, Perreira J, Savidis G, Feeley E, Smith M, Brass A, Direct Visualization of HIV-1 Replication Intermediates Shows that Capsid and CPSF6 Modulate HIV-1 Intra-nuclear Invasion and Integration, *Chin*, 2015, 1717–1731.
86. Snell LM, Osokine I, Yamada DH, De la Fuente Justin Rafael, Elsaesser HJ, Brooks DG, Overcoming CD4 Th1 Cell Fate Restrictions to Sustain Antiviral CD8 TCells and Control Persistent Virus Infection, *Snell et al.*, 2016, *Cell Reports* , 3286–3296.
87. Edelman JE, Cole CA, Richardson W, Boshnack N, Jenkins H, Rosenthal MS, Stigma, substance use and sexual risk behaviours among HIV-infected men who have sex with men: A qualitative study, *Preventive Medicine Reports*, 2016, 296-302.
88. Wangari Walter A, Cheng D, Lloyd-Travaglini C, Samet J, Bernstein J, Saitz R, Are decreases in drug use risk associated with reductions in HIV sex risk behaviours among adults in an urban hospital primary care setting, *Preventive Medicine Reports*, 2016, 410-416.

89. Assaf S, Patel Pujan, Stoeckel D, A histologically proven case of lymphocytic Interstitial pneumonia in a HIV infected adult with an undetectable viral load, *Respiratory Medicine Case Reports*, 2017. 168-170.
90. Bhargavan B, Wollard S, Kanmogne G, Data in support of NFkB and JNK pathways involvement in TLR3-mediated HIV-1 transactivation, expression of IL-6 and transcription factors associated with HIV-1 replication, *Data in Brief*, 345-351.
91. Kumar Balne P, Agrawal R, Bijin Au V, Lee B, Loo E, Tong L, Ghosh A, Teoh S, Conolly J, Tan P, Dataset of longitudinal analysis of tear cytokine levels, CD4, CD8 counts and HIV viral load in dry eye patients with HIV infection, *Data in Brief*, 2017, 152-154.
92. Huang Yunda, Pantaleo G, Tapia G, Sanchez B, Lily Z, Trondsen M, Hovden A, Pollard R, Rockstroh J, Okvist M, Sommerfelt M, Cell-Mediated Immune Predictors of Vaccine Effect on Viral Loas and CD4 Count in a Phase 2 Therapeutic HIV-1 Vaccine Clinical Trial, *EBioMedicine*, 2017, 195-204.
93. Gong Y, Chowdhury P, Midde N, Rahman M, Yallapu M, Kumar S, Novel elvitegravir nanoformulation approach to supress the viral load in HIV-infected macrophages, *Biochemistry and Biophysics Reports*, 2017, 214-219.
94. Huang G, Yanjie C, Li Z, Huang R, Wang C, Study on CD4+T lymphocytes of new Uygur HIV infectors in Urumqi área, *Frontiers in Laboratory Medicine*, 2017, 122-124.