



Título: Biomarcadores pronósticos y de evolución de la infección por VIH/sida en pacientes cubanos que reciben tratamiento antirretroviral. IPK marzo 2023-marzo 2024.

Autora: Dra. Yelena Gayoso Fernández

Especialista de I Grado en MGI

Tutora: Dra. Daymé Hernández Requejo

Especialista de I Grado en Inmunología

Máster en Bioquímica

Profesor Auxiliar

Tutor: Dr. Daniel González Rubio

Especialista II Grado Medicina Interna

Doctor en Ciencias Médicas

Profesor Titular

Tesis para optar por el título de Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales.

La Habana, 2024

Dedicatoria

Este estudio está dedicado a mis padres primeramente que me han educado y han sido siempre incondicional en todos los proyectos que emprendo.

A mi abuelo Gayoso por siempre apoyarme en mi carrera y creer en mí aunque no esté físicamente conmigo, al resto de mi familia y amigos que día a día están a mi lado.

A mis tutores por guiarme y apoyarme día a día.

A mis profesores por transmitir sus enseñanzas y valores.

Agradecimientos

El conseguir una meta, debe ser punto de partida para nuevos emprendimientos, pero es precisamente cuando llegamos al objetivo propuesto, que debemos mencionar a aquellos que de una forma u otra, nos han brindado su experiencia, estímulo o afecto:

- A mis profesores que con su amor y entrega, me guiaron y apoyaron.
- A mis tutores por su inestimable orientación y ayuda.
- A mi familia que me apoyaron día a día.
- A todas las personas que de una forma u otra hicieron posible la realización de esta investigación.

Para todos, mi eterna gratitud.

Pensamiento



El futuro de nuestra Patria tiene que ser necesariamente un futuro de hombres de Ciencia.

Fidel Castro Ruz.

Resumen

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo en pacientes VIH positivos y VIH negativos en el IPK durante el periodo comprendido marzo 2023- marzo 2024 con el objetivo de caracterizar los biomarcadores pronósticos y de evolución de la infección en pacientes cubanos que reciben tratamiento antirretroviral. La población estuvo conformada por 100 pacientes, 50 VIH positivos y 50 VIH negativos. Se realizó un cuestionario para la recogida de información, además de la toma de muestra para los estudios hematológicos, inmunológicos, virológicos y hemoquímicos. Las características demográficas no mostraron diferencias entre los grupos analizados, predominó la edad en los mayores de 50 años, el sexo masculino y color de piel blanca. La β 2 microglobulina (2.92), PCR (4.96) y el dímero D (0,90) se describen elevadas en los pacientes VIH positivos y sobresalió la carga viral no detectable (57%). No hubo diferencia significativa en el hemograma. El 16% de los VIH presentaron enfermedades oportunistas predominando la tuberculosis (38%). La combinación de biomarcadores Dímero D y linfocitos T CD4+ mostró un aumento de la presencia de enfermedades oportunistas. Proporcionando las primeras evidencias que relaciona los biomarcadores con las enfermedades oportunistas en pacientes cubanos VIH.

Índice

Introducción	1
OBJETIVOS	4
Objetivo General	4
Objetivos Específicos.....	4
Marco teórico.....	5
MATERIAL Y MÉTODO	21
Resultados:.....	29
Análisis y discusión de los resultados:.....	37
Conclusiones	52
Recomendaciones:	53
Referencias Bibliográficas	54
Anexos.....	66

Introducción

El síndrome de inmunodeficiencia humana (sida) se identificó por primera vez en Estados Unidos en el verano de 1981. En 1983 se aisló el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a partir de un paciente con adenopatía linfática y en 1984 se demostró claramente que dicho virus era el agente causal del sida. ⁽¹⁾

En el 2024, había 40 millones de personas que vivían con VIH en el mundo; 37,5 millones de adultos (15 años o más); 1,5 millones de niños viven con VIH (0 a 14 años); 1,3 millones de personas se infectaron por el VIH. ⁽²⁾

En la región del Caribe 330 000 personas viven con VIH. ⁽³⁾En Cuba viven con VIH alrededor de 32 000 personas desde que fue diagnosticado el primer caso en la década de los ochenta. ⁽⁴⁾

El VIH es un miembro de la familia de los lentivirus de los retrovirus animales. Los lentivirus, son capaces de infectar de forma latente y duradera las células y provocar efectos citopáticos a corto plazo. Todos producen enfermedades mortales y lentamente progresivas que abarcan síndromes de emaciación y degeneración del SNC. Se han identificado dos tipos muy estrechamente relacionados de VIH, designados VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 la causa más frecuente de sida; el VIH-2 que difiere en su estructura genómica y antigenicidad, causa una forma de sida con una progresión más lenta comparado con el VIH-1. ⁽⁵⁾

En la progresión de la infección por VIH, se activan los sistemas inmunológicos innato y adquirido. La activación lleva a la producción de citosinas proinflamatorias, al aumento de la producción celular, a la muerte celular

inducida por activación y al agotamiento celular. Esta activación inmune persistente juega un papel central en la inmunopatogénesis de la infección por VIH y la progresión a sida. ⁽⁶⁾

Varios biomarcadores, como la activación de células T, células T con fenotipo senescente, marcadores solubles como CD14 soluble (sCD14), dímero D, β 2 microglobulina, proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), se asocian con la muerte y la progresión clínica en la infección de VIH. ⁽⁷⁾

Se ha demostrado que tanto los linfocitos T CD4+ como CD8+ expresan en su superficie moléculas HLA clase II, HLA-DR y CD38+ como marcadores de activación de éstas células, y liberan mediadores solubles como β 2 microglobulina y neopterinina. ⁽⁸⁾

Los niveles de β 2 microglobulina en suero en los estadios iniciales de la infección son un fuerte predictor de la progresión de la enfermedad, y se usa como medidor de las células T CD4+, en los esquemas de clasificación de la enfermedad y en la evaluación de la respuesta al tratamiento. ⁽⁹⁾

La determinación de la carga viral plasmática del VIH es el marcador de respuesta al tratamiento antirretroviral más sensible, rápido y fiable. La CV se correlaciona directamente con el pronóstico clínico, el riesgo de transmisión viral y el recuento de CD4. ^(8,10)

Existen pocos estudios que caractericen los biomarcadores de evolución y progresión en la población cubana VIH/sida, lo cual justifica la actual investigación que está dirigida a la identificación de biomarcadores tempranos de la enfermedad por VIH asociados a una rápida progresión a sida, así como identificar algunos de los mecanismos asociados a la inflamación y activación

inmune crónica en pacientes VIH/sida cubanos que reciben tratamiento antirretroviral. Los resultados contribuirán al conocimiento de la patogenia de la enfermedad en la epidemia cubana, siendo de interés investigar cuáles son las características principales de los biomarcadores pronósticos y de evolución en pacientes cubanos con tratamiento antirretroviral. Por lo que nos trazamos los siguientes objetivos

OBJETIVOS

Objetivo General

Caracterizar los biomarcadores pronósticos y de evolución de la infección por VIH/sida en pacientes cubanos que reciben tratamiento antirretroviral.

Objetivos Específicos

- Describir las variables demográficas en los pacientes estudiados.
- Describir los biomarcadores inmunológicos, virológicos, hematológicos y hemoquímicos en ambos grupos de estudios.
- Explorar la asociación entre los biomarcadores identificados con la aparición de enfermedades oportunistas en el curso de la enfermedad por VIH.

Marco teórico

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) no fue descubierto hasta principios de la década de los 80, cuando médicos estadounidenses empezaron a observar que había grupos de pacientes con enfermedades muy poco comunes. Los primeros casos se detectaron en 1981 en Nueva York y California. Estas personas padecían enfermedades como el Sarcoma de Kaposi y neumonía inexplicada por *Pneumocystis jiroveci*. El 20 de mayo de 1983 se reportó por primera vez el descubrimiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y en 1984 se demostró claramente que dicho virus era el agente causal del sida. ⁽¹¹⁾

El VIH es el agente etiológico del sida, que pertenece a la familia de los retrovirus humanos (Retroviridae) dentro de la subfamilia lentivirus. ⁽¹¹⁾

El virus de inmunodeficiencia humana infecta principalmente a los linfocitos T CD4+, aunque también puede infectar otras células, como los macrófagos o la microglía cerebral. ⁽¹¹⁾

Ciclo de replicación:

Fases:

- 1- Fijación: el VIH reconoce la célula a infectar y acopla sus proteínas de membrana a las de la célula objetivo.
- 2- Penetración: La envoltura membranosa del VIH se fusiona con la membrana de la célula huésped y la cápside penetra en ella. Se elimina la cubierta proteica y queda libre el ARN viral y la transcriptasa inversa.

- 3- Transcripción inversa: la transcriptasa inversa transcribe las moléculas de ARN viral en ADN bicatenario.
- 4- Integración del genoma huésped: el ADN viral se integra en el genoma de la célula huésped con ayuda de una integrasa. Una vez integrado en el genoma, el ADN viral puede permanecer inactivo durante bastante tiempo (incluso años).
- 5- Transcripción del genoma vírico: el ADN viral se transcribe utilizando la maquinaria y mecanismos normales de la célula infectada. Se obtienen moléculas de ARN viral que contienen la información para sintetizar las proteínas del VIH.
- 6- Traducción y ensamblaje: El ARN viral se traduce a proteínas que formarán parte de las estructuras del virión de VIH.
- 7- Gemación: las proteínas virales se aproximan a la membrana, donde forman un nuevo virión de VIH.⁽¹¹⁾

El ciclo de vida del VIH

Varios medicamentos contra el VIH pertenecientes a siete clases distintas inactivan el virus (indicados por **INACTIVACIÓN**) en diferentes etapas de su ciclo de vida.

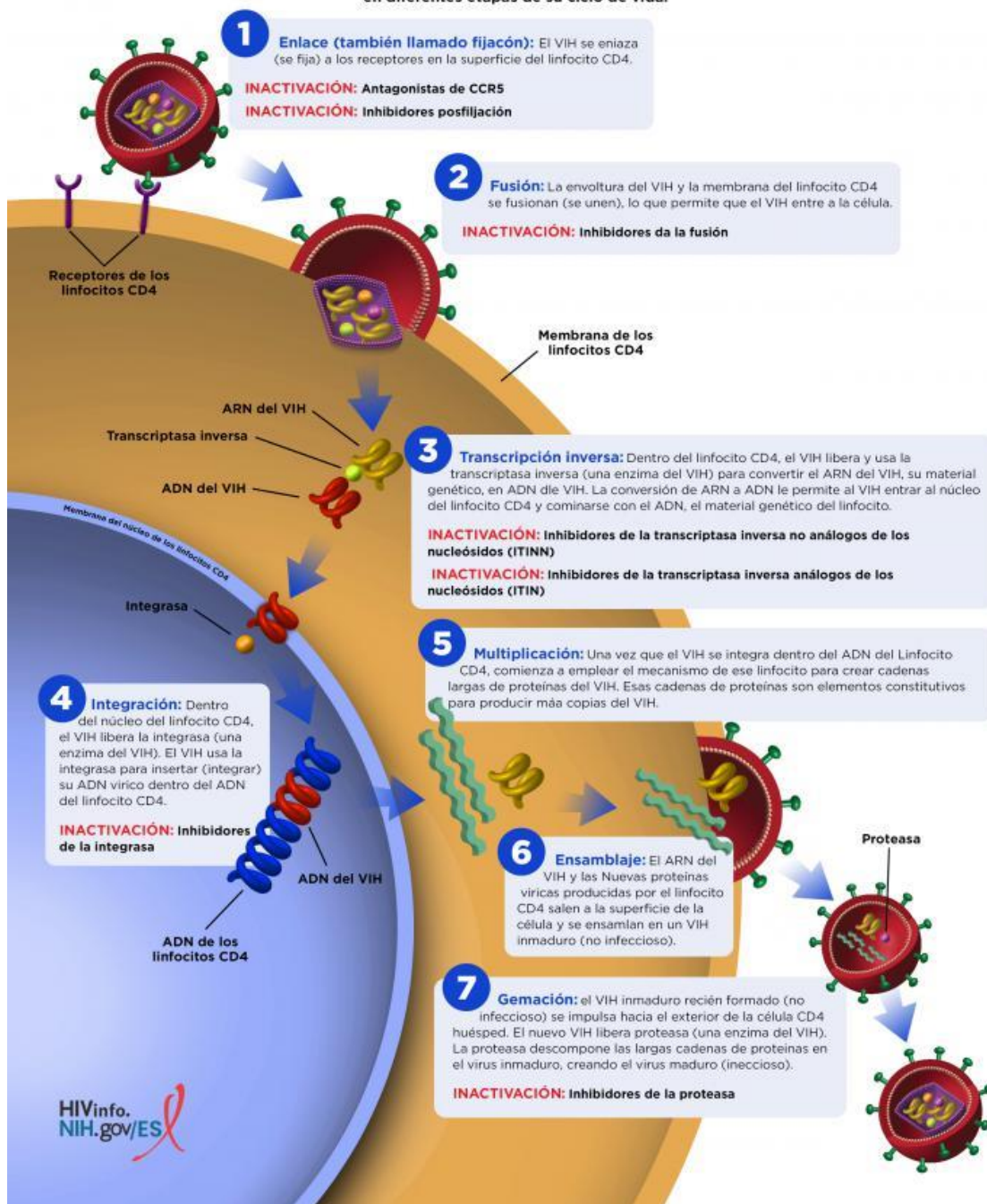


Figura 1. Ciclo de replicación del VIH.

Vías de transmisión

El VIH se transmite a través del intercambio de determinados fluidos corporales:

- La sangre
- El semen
- Las secreciones vaginales
- La leche materna
- La mucosa rectal⁽¹²⁾

También es posible la transmisión vertical del virus, es decir, de la madre al hijo durante el embarazo, en el parto o durante la lactancia. ⁽¹²⁾

En Cuba la transmisión vertical está eliminada gracias a la prevención y al Programa Materno Infantil (PAMI).

Activación inmunitaria, inflamación y patogenia de la infección por VIH:

La activación del sistema inmunitario y niveles variables de inflamación son componentes esenciales de cualquier reacción inmunitaria a un antígeno extraño. La activación inmunitaria y la inflamación en personas con VIH contribuyen de manera sustancial a:

- 1) la replicación de VIH.
- 2) la inducción de la disfunción inmunitaria.
- 3) la mayor incidencia de trastornos crónicos relacionados con la activación inmunitaria persistente y la inflamación.

Un mecanismo propuesto de activación inmunitaria persistente implica la interrupción de la barrera mucosa en el intestino por la replicación de VIH y la

alteración del tejido linfoide submucoso. Como resultado de esta irrupción, aumentan los productos, sobre todo el lipopolisacárido (LPS), de las bacterias que se trasladan desde la luz intestinal a través de la mucosa dañada y a la circulación, lo que induce una activación inmunitaria sistémica e inflamación persistentes. El estado activado en la infección por VIH se refleja por la hiperactivación de los linfocitos B que causa hipergammaglobulinemia; aumento del recambio de linfocitos; activación de monocitos; expresión de los marcadores de la activación en los linfocitos T CD4+ y CD8+; aumento de la apoptosis celular relacionada con la activación aumentada; hiperplasia de ganglios linfáticos, sobre todo en fases tempranas de la enfermedad; aumento en la secreción de citosinas proinflamatorias, en especial IL-6; elevación en la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad, fibrinógeno, dímero d, neopterinina, microglobulina-β₂, y fenómenos autoinmunitarios. Los efectos nocivos de la activación inmunitaria crónica sobre la progresión de la enfermedad por VIH están bien establecidos. ⁽¹³⁾

Activación inmune crónica:

La activación inmune crónica constituye el desencadenante primario en la patogenia de la enfermedad por VIH. La activación inmune crónica es característica de la infección por VIH y conlleva un incremento en la expresión de marcadores de actividad inmunológica que se han utilizado como indicadores de progresión de la enfermedad, tales como: interferón alfa, factor de necrosis tumoral alfa y células TCD8+ activadas. ⁽¹⁴⁾

Se considera que el nivel de activación inmunológica es el mejor predictor de enfermedad por VIH, independientemente de la carga viral. ⁽¹⁴⁾

Consecuencias sistémicas de la inflamación inducida por VIH y enfermedad no asociada a VIH:

La inflamación crónica durante la enfermedad por VIH propicia el establecimiento de un amplio espectro de patologías de origen no infeccioso. Citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF alfa contribuyen a los efectos patológicos de la hiperactivación inmune suscitada por el VIH. Los portadores de VIH tienen también un riesgo incrementado de desarrollar múltiples complicaciones asociadas con fenómenos de inmunosenescencia no relativos a la infección per se, entre ellas resistencia a la insulina, síndrome metabólico, neurodegeneración, alteraciones cognitivas, esteatohepatitis no alcohólica, osteoporosis, insuficiencia renal y enfermedades autoinmunes. ⁽¹⁴⁾

En el 2024, había 40 millones de personas que vivían con VIH; 37,5 millones de adultos (15 años o más); 1,5 millones de niños viven con VIH (0 a 14 años); 1,3 millones de personas se infectaron por el VIH en 2023; el 53% de todas las personas que viven con el VIH son mujeres y niñas.⁽²⁾ Alrededor de 630 000 personas murieron de enfermedades relacionadas con el sida en todo el mundo en el 2024.⁽²⁾ Además el 86% de todas las personas que vivían con VIH conocían su estado serológico, entre las que conocían su estado serológico el 89% recibía tratamiento. ⁽⁴⁾

En la región del Caribe 330 000 personas viven con VIH; 16 000 nuevas infecciones; 14 000 nuevas infecciones en adultos, mayores de 15 años y 15 000 nueva infecciones en niños de 0 a 14 años. Hubo 5 600 muertes relacionadas con el SIDA. ⁽³⁾

En Cuba viven con VIH alrededor de 32 000 personas desde que fue diagnosticado el primer caso en la década de los ochenta. De estas el 96% tiene tratamiento con TLD, una tableta que contiene tres antirretrovirales, lo que favorece la adherencia. Se diagnostican anualmente entre 1800 y 2000 casos nuevos. Las mayores tasas de detección se observan en La Habana y Santiago de Cuba. ⁽⁴⁾

La terapia antirretroviral ha llevado a una reducción significativa de la morbilidad y mortalidad relacionadas con el VIH. La variedad de tratamientos teniendo en cuenta los factores asociados, la duración del tratamiento, la adherencia al tratamiento, las reacciones adversas y las enfermedades oportunistas asociadas son los factores que hacen el tratamiento más eficaz en estos pacientes.

Manifestaciones clínicas:

El espectro de la infección por VIH oscila desde el estado asintomático hasta una inmunodepresión grave con infecciones, neoplasias y otras enfermedades oportunistas también graves. La infección inicial (primoinfección) puede seguirse de un cuadro clínico agudo similar a la mononucleosis. Sus características, asociadas a la seroconversión, son fiebre, linfadenopatía, sudoración, mialgia, artralgia, exantemas, malestar general, letargo, dolor e irritación de garganta, anorexia, vómitos, diarrea, cefalea, fotofobia y ulceración de la piel y mucosas. Los síntomas y signos aparecen generalmente varios días o semanas después de la exposición. ⁽¹⁵⁾

Diagnóstico:

Existen diferentes técnicas para detectar el VIH dentro de ellas tenemos:

- Técnicas de screening (ELISA): la calidad diagnóstica del ELISA viene determinada por una cuidada selección del punto de corte o "cut-off" y sobre todo por la base antigénica utilizada que captura los anticuerpos específicos presentes en la muestra. Estas técnicas se han modificado utilizando sustratos fluorescentes (ELFA) o formatos de quimioluminiscencia, lo que permite la automatización, el procesamiento de un gran número de muestras, la reducción de la manipulación y de los costes. Recientemente se han introducido las técnicas de cuarta generación que permiten la detección simultánea de anticuerpos y antígeno p24, reduciéndose el periodo de ventana a 13-15 días, es decir, se aproxima casi a la detección de ARN-VIH. Con estas técnicas la sensibilidad se incrementa hasta un 99,9% lo que reduce la posibilidad de un resultado falsamente negativo, esto indica que en principio un resultado negativo no requiere confirmación ni seguimiento serológico, excepto en personas con alto riesgo de adquirir la infección. Tener en cuenta que se pueden producir los falsos negativos en fases iniciales de la infección hasta que se produce la seroconversión, en estadios finales de la misma, en pacientes con tratamiento inmunosupresor, transplantados de médula ósea, personas con alteraciones de linfocitos B, en pacientes con hipogammaglobulinemia, infectados por la base antigénica, o por un error en la identificación de la muestra. La especificidad se sitúa entre el 99,5% y se pueden producir falsos positivos como consecuencia de reconocimientos no específicos de sustancias del suero por los antígenos víricos de la base antigénica. Se ha descrito falsos positivos en multíparas, hemodializados,

multitransfundidos, pacientes con hepatitis alcohólica, personas con infecciones agudas por otros virus como el herpes y VHB, vacunados frente a VHB e Influenza virus, pacientes con enfermedades autoinmunes, lupus eritematoso diseminado, y personas con anticuerpos frente a diversos antígenos HLA. Debido a la probabilidad de estas reactividades no específicas hay que recurrir a las pruebas confirmatorias para verificar los resultados positivos de las técnicas de screening.

- Técnicas rápidas: Se basan en la aglutinación de partículas sensibilizadas de látex, o eritrocitos, técnicas de Dot-inmunoensayo y de inmunocromatografía capilar. La sensibilidad oscila entre el 85-99%, y la especificidad entre el 93.99%. Se suelen producir falsos negativos en muestras con bajo nivel de anticuerpos o estudios recientes de infección, y falsos positivos en regiones con alta prevalencia de anticuerpos.
- Ensayos confirmatorios: Las técnicas confirmatorias que se utilizan más frecuentes son el Western Blot (WB) y el inmunoblot recombinante o inmunoensayo en línea (LIA) que tienen como mínimo la misma sensibilidad que el ELISA y una especificidad superior. Ambas técnicas pueden incorporar antígenos de envoltura de VIH-2 lo que permite diagnosticar este tipo vírico.
- Detección antigénica: La detección de anticuerpos específicos, indican exposición al virus e infección, y la detección directa del antígeno viral p24 introduce un concepto dinámico en la serología ya que al ser un índice de replicación viral, aporta información. Se detecta en estadios iniciales de infección, o en evolución a sida, y sirve de apoyo al

diagnóstico serológico en aquellas situaciones en las que la detección de anticuerpos no es concluyente.

El antígeno p24 se puede determinar en suero y plasma con técnicas de ELISA de captura que aumentan la sensibilidad que en el momento actual puede llegar a ser de 8pg/ml, lo que según algunos estudios puede equivaler a 5.000-10.000 copias de ARN de VIH.

- Determinación de la viremia plasmática (carga viral): La carga viral del VIH se define como el número de copias de ARN del virus que se encuentra presentes en plasma. Su determinación, junto con la cifra de linfocitos CD4 y la situación clínica del paciente, se emplea para establecer las decisiones terapéuticas y para la monitorización del tratamiento antirretroviral. ⁽¹⁶⁾

El objetivo del tratamiento es reducir la carga viral de modo rápido por debajo de los límites de detección (menos de 50 copias) y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible, ya que con este nivel se ha demostrado que no se seleccionan mutaciones de resistencia. Una vez instaurado el tratamiento, la carga viral disminuye rápidamente (1-2log₁₀) en las primeras semanas. ⁽¹⁶⁾

Se considera que hay un fracaso virológico cuando la carga viral es detectable a las 24h semanas de comenzado el tratamiento antirretroviral, o si tras alcanzar la indetectabilidad ésta vuelve a ser detectable en dos determinación consecutivas separados en al menos un mes. En esta segunda situación, primero hemos de tener en cuenta la tolerabilidad del tratamiento, las interacciones entre fármacos, y la adherencia del paciente.

⁽¹⁶⁾

Enfermedades oportunistas:

Las infecciones oportunistas (IO) continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por VIH. Generalmente estas se producen por un retraso en el diagnóstico del VIH y antes de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR). La inmunodepresión grave, puede ser consecuencia del fracaso virológico al TAR o más frecuentemente debido a una falta de adherencia a este. ⁽¹⁷⁾

Una infección oportunista se define como aquella infección que se produce con más frecuencia o con mayor gravedad como consecuencia de una inmunodepresión severa debida a la infección por VIH. ⁽¹⁷⁾

Debemos recordar que a pesar del TAR, hay infecciones que continúan siendo más frecuentes en sujetos infectados por el VIH que en la población general, aún con una mejora en las cifras de linfocitos CD4+, como por ejemplo la neumonía neumocócica, el herpes zóster o la tuberculosis. Por tanto, una correcta evolución inmunoviológica no evita completamente una infección oportunista (IO). ⁽¹⁷⁾

Infecciones oportunistas producidas por:

Parásitos

- Toxoplasmosis
- Leishmaniasis
- Criptosporidiosis
- Cystoisosporiasis.

Hongos

- Pneumocystisjirovecii
- Cryptococcusneoformans
- Candidaalbicans
- Aspergillus fumigatus
- Microsporidiasis.

Infecciones por virus:

- Virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2)
- Virus varicela zoster (VVZ)
- Virus herpes humano tipo 8 (VHH-8)
- Citomegalovirus (CMV)
- Virus JC
- Virus papiloma humano.

Infecciones por micobacterias:

- Mycobacterium tuberculosis
- Mycobacterium aviumcomplex

Infecciones bacterianas:

- Bacterias intestinales (Salmonella, Shigella y Campylobacter)
- Bacterias respiratorias
- Otras bacterias (Bartonella y Rhodococcus)

Otros:

- Histoplasma capsulatum
- Coccidioides immitis

- Strongyloidesstercoralis⁽¹⁷⁾

Tratamiento:

Los objetivos del tratamiento antirretroviral (TAR) son conseguir la máxima y más duradera supresión de la CVP, restablecer y preservar la función inmunológica, reducir la morbilidad asociada a la replicación del VIH y su efecto sobre otras comorbilidades, aumentar la supervivencia y prevenir la transmisión del VIH. ⁽¹⁸⁾

La CVP (carga viral plasmática) es el parámetro fundamental para monitorizar la respuesta al TAR y puede ser de utilidad en la elección de este. El objetivo del TAR es conseguir de forma permanente la supresión viral por debajo de 50 cop/mL, lo que evita la transmisión del VIH (indetectable = intransmisible), se asocia a la máxima recuperación inmunológica y previene la aparición de mutaciones de resistencia (MR) ⁽¹⁸⁾

La monitorización de la CVP antes de iniciar el TAR y durante el mismo se ha mostrado una herramienta eficaz para estimar y reforzar la adherencia. ⁽¹⁵⁾ En pacientes con CVP indetectable a los que se modifique el TAR es aconsejable determinar la CVP a las 4-8 semanas del cambio para comprobar que se mantiene la supresión virológica. ⁽¹⁸⁾

Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH en el momento actual consisten en una combinación de dos o tres fármacos. Las pautas triples deben incluir dos ITIAN (Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos) asociados a un INI (Inhibidores de la Integrasa), a un ITINN o a DRV/p. La única pauta doble recomendada en el

momento actual como TAR de inicio consiste en la combinación de un ITIAN (3TC) y un INI (DTG). ⁽¹⁸⁾

Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por el VIH para evitar la progresión de la enfermedad, limitar el efecto nocivo sobre posibles comorbilidades y disminuir la transmisión del virus. Se recomienda iniciar el TAR tan pronto como sea posible, idealmente en los primeros 14 días tras el diagnóstico ⁽¹⁸⁾

Marcadores de progresión y VIH:

Los marcadores de progresión en el VIH pueden ser inespecíficos, tales como b2-microglobulina, neopterina, IgA, recuento de poblaciones linfocitarias como células CD4+, dosaje de ciertas citoquinas y la determinación de productos solubles, o específicos, como la determinación de anticuerpos y antígenos propios del virus o de los niveles sanguíneos del ARN del VIH. ⁽¹⁹⁾

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador de inflamación y de daño tisular. Es una proteína que se encuentra elevada, en los casos en que existe infección, mostrando valores más elevados en los casos en que se trate de una infección bacteriana, con respecto a las infecciones virales. Algunos estudios han evidenciado niveles más elevados en los casos que existe una progresión a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. ⁽²⁰⁾

La b-2 microglobulina es un polipéptido de bajo peso molecular, se encuentra en la superficie de la mayoría de las células de clase I de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, el cual se encuentra en la mayoría de las células nucleadas. Está presente en la mayoría de los líquidos biológicos a bajas concentraciones y puede ser medido por ELISA (enzymelinked immune

sorbentassay). No es un marcador específico pero si relativamente sensible de activación inmune. Se encuentra elevado en enfermedades del colágeno, enfermedades proliferativas y en insuficiencia renal. ⁽¹⁹⁾

Dímero D es un marcador de la inflamación que se encuentra generalmente elevado en los pacientes VIH y se relaciona con enfermedades como la trombosis venosa profunda y el cáncer.

Células CD4+: Mediante la citometría de flujo , se ha determinado que el porcentaje de T CD4+ normalmente es de 21 a 48%, en relación al recuento de leucocitos, el recuento absoluto de CD4+ oscila entre 450 a 1500 células/mm³ y la relación CD4+/CD8+ en individuos sanos es mayor que 2. La disminución progresiva en los niveles de CD4+ indica progresión de la enfermedad y un recuento de 200 cel/mm³ o menor se asocia con infecciones oportunistas. ⁽¹⁹⁾

Relación de células CD4+/CD8: es otro parámetro usado, invirtiéndose la relación CD4+/CD8+ conforme la enfermedad progresa. En individuos seronegativos el valor de la relación CD4+/CD8+ es mayor de 2, llegando a valores tan bajos como 0,5 en individuos en estadio de sida. ⁽¹⁹⁾

Células CD8+: la activación inmune observada en la infección por VIH no solo se refleja en los CD4+, sino también en el incremento de células CD8+. Se ha observado que cada vez que se produce una disminución de 100 células en el recuento de CD8+, el riesgo de muerte se eleva en 16%, independientemente de otros factores pronósticos. ⁽¹⁹⁾

Los anticuerpos específicos para VIH son producidos tempranamente en el curso de la infección. Se observa niveles bajos de anticuerpos neutralizantes en suero, como parte de la respuesta humoral para este virus. Los anticuerpos

formados van directamente contra los productos virales: env (gp160, gp120 y gp41), pol (p65, p41, p33) y gag (p24,p17). La respuesta a anticuerpos mediante ensayos como ELISA, inmunofluorescencia indirecta y WesterBlot. La respuesta más temprana es contra gp160 y es seguido por el anticuerpo contra p24. El antígeno de mayor importancia clínica es el p24. ⁽¹⁹⁾

Carga Viral: se puede determinar por diferentes métodos y uno de ellos PCR (polimerase chain reaction). Se recomienda hacer el seguimiento del paciente utilizando siempre la misma prueba. Los cambios de la carga viral a menudo se informan como cambios logarítmicos. Este término matemático denota un cambio en el valor de lo que está siendo cuantificado por un factor de 10. ⁽¹⁹⁾

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño general del estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo y prospectivo.

Universo y muestra

El universo abarcó a todos los pacientes VIH/sida que acudieron a las consultas seleccionadas para la investigación, en el área de consulta externa del (Instituto Medicina Tropical Pedro Kourí) IPK en el periodo entre marzo 2023 y marzo 2024.

Se tomó como población 100 pacientes diagnosticados con VIH/sida (muestra) que se atiendan en consulta externa del IPK en el periodo del estudio. Los 100 pacientes fueron distribuidos en 2 grupos, grupo 1: 50 pacientes VIH positivos y grupo 2: 50 pacientes VIH negativos a los que se les realizó test rápido de VIH SD en el momento de la inclusión del estudio.

Criterios de inclusión:

- Consentimiento del paciente.
- Con tratamiento antirretroviral (para el grupo 1).
- Aptos psíquica e intelectualmente.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que abandonan el tratamiento antirretroviral.
- Pacientes con enfermedades infecciosas agudas no asociadas al VIH que aparezcan en momentos cercanos a alguna toma de muestra de la investigación.
- Solicitud del paciente.

Diagnóstico de VIH

Los pacientes fueron diagnosticados previamente como sujetos VIH positivos siguiendo el algoritmo de diagnóstico establecido en el país consistente en UMELISA en la red de laboratorios, pruebas rápidas (PR) en los CPHEM para confirmar y envió de documentación a LISIDA para asignar identificador único.

Toma y preparación de muestras para la investigación:

Se realizaron extracciones de sangre mediante punción venosa del antebrazo, previa desinfección local del área, se colectó 20 mL de sangre total, 10 mL con anticoagulante EDTA y 10 mL sin anticoagulante, se utilizó 5 mL para la detección de marcadores inmunológicos por Citometría de flujo y 5 mL estudios hematológicos, 5 mL de plasma obtenido por centrifugación para la detección de la carga viral y los 5 mL sin anticoagulante para la determinación de parámetros hemoquímicos e inmunológicos presentes en el suero.

Procedimientos inmunológicos y virológicos.

Determinación de linfocitos T CD3+, CD4+, CD8+ y marcadores de activación inmune crónica.

Para detectar los niveles de linfocitos T CD3+, CD4+, CD8+, se realizó por Citometría de flujo, utilizando el CitómetroCyflowSpace de la firma Partec, utilizando los reactivos CD4 % easycount kit de Partec, CD3FITC, CD4FITC y CD8FITC de LABEX, que se basa en el principio que al añadir sangre entera al reactivo, los anticuerpos marcados con fluoró cromos del reactivo se unen en forma específica a los antígenos de superficie de los leucocitos. Durante la adquisición, las células pasan a través del haz de láser, dispersan la luz láser y las células teñidas fluorescen. Estas señales de dispersión de la luz y de

fluorescencia son detectadas por el instrumento y dan información sobre el tamaño de las células, la complejidad interna y la intensidad relativa de la fluorescencia. Esta técnica se realizó utilizando el procedimiento descrito por PARTEC. ⁽²¹⁾El análisis de datos se hizo manualmente utilizando el software Flow Max de PARTEC.

Para la determinación de los marcadores solubles de activación inmune crónica proteína C reactiva (PCR), dímero D y β 2 microglobulina y otros marcadores inmunológicos se realizaron por turbidimetría según los procedimientos estándares del equipo del laboratorio Cobas c 311 Auto Chemistry Analyzer, Roche Germany.

La determinación de Hematología se realizó utilizando los procedimientos estándares del contador hematológico MINDRAY BC 3200 y las determinaciones de hemoquímica se realizaron por métodos enzimáticos según los procedimientos estándares del equipo química clínica Cobas c 311 Auto Chemistry Analyzer, Roche Germany.

Estudios virológicos: Determinación de Carga viral plasmática de VIH+.

Para la determinación de la carga viral se empleó el método NucliSens HIV QT de la firma Biomérieux que es un ensayo de amplificación de ácido nucleico para la determinación cuantitativa del ARN del VIH en plasma humano, que detecta hasta 10 copias de virus. Los reactivos de detección NucliSens HIV QT que se utilizan en la detección basada en el principio de que a los amplicones derivados del ARN del VIH generados por procedimientos de amplificación basada en NASBA (amplificación de secuencias basada en ácidos nucleicos) se añaden unas sondas específicas denominadas balizas moleculares u

oligobalizas (Molecular beacon en inglés) que funcionan como oligos para la amplificación. Este método permite cuantificar a tiempo real. ⁽²²⁾ Esta técnica se realizó utilizando el procedimiento descrito por la firma Biomérieux o en su defecto se realizó utilizando la tecnología descrita por Roche Germany. ⁽²²⁾

Procesamiento de los datos

Se confeccionó una encuesta (Anexo 1) para recoger los datos demográficos y clínicos de los participantes.

Para la recolección de las enfermedades oportunistas se consultó los datos obtenidos en las encuestas y en la revisión de las historias clínicas de los pacientes VIH.

El almacenamiento de la información se realizó en una base de datos en Microsoft Excel. Todos los datos se analizaron y se les realizó el procesamiento estadístico en el paquete SPSS versión 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Se calcularon frecuencias absolutas y relativas como medida de resumen para variables cuantitativas. Para la comparación de proporciones se realizó la prueba estadística de Ji al cuadrado. Por otro lado para comparar las medias entre los grupos se realizó la Prueba T de Student cuando se cumplió el supuesto de normalidad, y se evaluó el supuesto de igualdad de las varianzas para el empleo de la prueba T de Levene o la corrección de Welch en caso de no cumplirse este supuesto.

Tabla 1. Operacionalización de las variables

<u>Variable</u>	<u>Tipo</u>	<u>Operacionalización</u>	
		<u>Escala</u>	<u>Descripción</u>
Edad	Cuantitativa continua	20-29 años 30-39 años 40-49 años 50-59 años 60 años y mas	Años cumplidos
Género	Cualitativa nominal	Femenino Masculino	Según sexo biológico
Color de la piel	Cualitativa nominal	Blanco Negro Mestizo	Según color de la piel
Carga viral	Cuantitativa continua	VN: No detectable	Según valor de referencia del laboratorio IPK
CD4	Cuantitativa continua	689-33% - 1566-59%	Según valor de referencia del laboratorio IPK
CD3	Cuantitativa continua	887-59% - 2331- 84%	Según valor de referencia del laboratorio IPK
CD8	Cuantitativa continua	262-15%- 1066- 39%	Según valor de referencia del laboratorio IPK

Leucocitos totales	Cuantitativa continua	5-13,0x10 ⁹ /l	Según valor de referencia del laboratorio IPK
Linfocitos	Cuantitativa continua	40-65x10 ⁹ /l	Según valor de referencia del laboratorio IPK
Conteo de plaquetas	Cuantitativa continua	150- 450x10 ⁹ /l	Según valor de referencia del laboratorio IPK
Hemoglobina	Cuantitativa continua	13,0-17,0g/l	Según valor de referencia del laboratorio IPK
Dímero D	Cuantitativa continua	0- 0,5mmol/l	Según valor de referencia del laboratorio IPK
Glicemia	Cuantitativa continua	4,20-6,11mmol/l	Según valor de referencia del laboratorio IPK
Proteínas Totales	Cuantitativa continua	60- 80 g/l	Según valor de referencia del laboratorio IPK
Albúmina	Cuantitativa continua	30-50 g/l	Según valor de referencia del laboratorio IPK
Creatinina	Cuantitativa continua	H: 47,63- 113,4mmol/l M: 47,63- 113,4mmol/l	Según valor de referencia del laboratorio IPK

TGP/ALAT	Cuantitativa continua	0-49U/l	Según valor de referencia del laboratorio IPK
TGO/ASAT	Cuantitativa continua	0-46 U/l	Según valor de referencia del laboratorio IPK
GGT	Cuantitativa continua	10-45 U/l	Según valor de referencia del laboratorio IPK
PCR	Cuantitativa continua	0-5 mg/l	Según valor de referencia del laboratorio IPK
Beta 2 microglobulina	Cuantitativa continua	0-2.4U/l	Según valor de referencia del laboratorio IPK
Presencia de enfermedades oportunistas	Cualitativa nominal politómica	Tuberculosis Sarcoma de Kaposi Neumonía Neurotoxoplasmosis	Según enfermedades oportunistas más frecuentes.
Tratamiento antirretroviral	Cualitativa nominal	Con tratamiento antirretroviral	Según último tratamiento indicado al paciente

Consideraciones éticas

Se obtuvo un consentimiento informado (Anexo 2) de cada participante previo a la inclusión en el estudio. Todo el procedimiento que se expone en el presente trabajo fue aprobado por la Comisión Científica del Centro Hospitalario y por el Comité de Ética de las Investigaciones del IPK, que actúa en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes dictados por el MINSAP y el CITMA, y que contempla los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas en seres humanos.

La investigación se realizó de acuerdo a cuatro principios básicos: la beneficencia, la no maleficencia, el respeto a la persona y la justicia. Considerando las normas éticas institucionales y regionales de la medicina moderna.

Se detalló de forma clara y concisa los procedimientos que se practicaron así como, el conjunto de ventajas que proporcionara la aplicación de este estudio. La investigación se realizó en base al estudio minucioso de los cuestionarios de los médicos, teniendo como premisa el respeto a la no violación de los postulados o principios bioéticos, medida tomada para asegurar confidencialidad y seguridad de la información. El estudio no representa riesgos para la comunidad involucrada.

Resultados

Tabla 2. Datos demográficos de los pacientes VIH positivos y pacientes VIH negativos en el periodo comprendido marzo 2023-marzo 2024.

Variables	Pacientes VIH positivos n=50		Pacientes VIH negativos n=50		Valor de p
	Número	%	Número	%	
EDAD					
20-29 años	7	14	7	14	0.2037
30-39 años	4	8	8	16	
40-49 años	10	20	5	10	
50-59 años	19	38	13	26	
60 años y mas	10	20	17	34	
GENERO					
Masculino	32	64	28	56	0.5403
Femenino	18	36	22	44	
COLOR DE LA PIEL					
Blanca	36	72	30	60	0.0045
Negra	3	6	15	30	
Mestiza	11	22	5	10	

Fuente: Encuestas e Historias Clínicas del Centro Hospitalario del IPK

El estudio se conformó con 100 personas, de ellos 50 VIH positivos y 50 VIH negativos (tabla 2). En el grupo predominaron las edades mayores de 50 años (38%), el género masculino (64%) y el color de la piel blanca (72%) en los pacientes VIH positivos.

Hallazgos inmunológicos:

Tabla 3. Comparación de medias de células CD3+, CD4+, CD8+, y marcadores de activación inmune en pacientes VIH positivos y VIH negativos. Marzo 2023-marzo 2024.

Variables	Medias		Intervalo de confianza al 95 %	Valor de p
	Pacientes VIH positivos n=50	Pacientes VIH negativos n=50		
Células CD3	1056	1358	9.65-84.96	0.0027
Células CD4	518	789	11.90-17.08	0.0025
Células CD8	706	288	9.71-18.98	0.0002
β2microglobulina	2.92	0.67	0.05-0.24	0.0000
PCR	4.96	1.44	0.28-0.34	0.0000

CD4/CD8=0.733

Fuente: Base de Datos del Centro Hospitalario del IPK

Como muestra la tabla 3 se observan pacientes con buena celularidad, la β 2microglobulina (2.92) y PCR (4.96) se aprecian más alterados en los pacientes VIH positivos.

Hallazgos hematológicos:

Tabla 4. Valores del hemograma entre los pacientes VIH positivos y VIH negativos. Marzo 2023- marzo 2024.

Variables	Medias		Intervalo de confianza al 95 %	Valor de p
	Pacientes VIH positivos n=50	Pacientes VIH negativos n=50		
Hemoglobina	13.4	13.4	-0.02-0.02	1.0000
Leucocitos	4.1	5.1	1.08-1.12	1.0000
Linfocitos	33	36	2.98-3.02	1.0000
Plaquetas	228	308	79.98-80.02	1.0000

Fuente: Base de Datos del Centro Hospitalario del IPK

En cuanto valores de hemograma que fueron empleados en el estudio no hubo diferencias estadísticas significativas en ambos grupos.

Hallazgos hemoquímicos:

Tabla 5. Biomarcadores hemoquímicos en pacientes del VIH positivos y VIH negativos. Marzo 2023- marzo 2024.

Variables	Medias		Intervalo de confianza al 95 %	Valor de p
	Pacientes VIH positivos n=50	Pacientes VIH negativos n=50		
Glicemia	5,5	4.8	0.68-0.72	1.0000
TGP	29	34	4.98-5.02	1.0000
TGO	36	22	13.98-14.02	1.0000
GGT	39	27	11.98-12.02	1.0000
Creatinina	81	71	9.98-10,02	1.0000
Proteínas totales	59	72	12.98-13.02	1.0000
Albúmina	39	50	10.98-11.02	1.0000
Dímero D	0,90	0.58	0.300-0.340	1.0000

Fuente: Base de Datos del Centro Hospitalario del IPK

La tabla 5 muestra los marcadores hemoquímicos estudiados. Existe un predominio en el dímero D (0,90) de media en los pacientes VIH positivos. Mientras que los demás valores se encontraron dentro de los límites normales.

Valores de la carga viral:

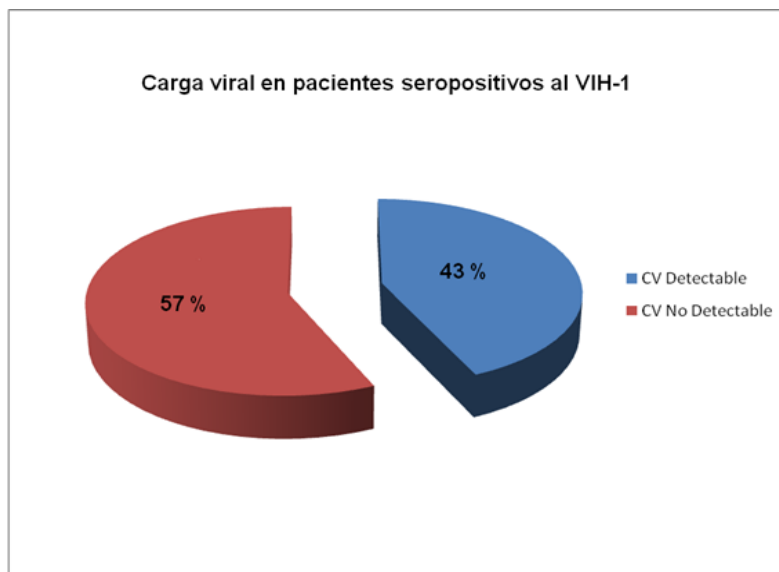


Figura 2. Carga viral en pacientes VIH positivos. Marzo 2023-marzo 2024.

En la figura 2 se muestra un predominio de la carga viral no detectable (57%) de los pacientes estudiados, mientras que el 43% del resto de los casos presentaron una carga viral detectable.

En el caso de los VIH positivos solo un paciente de los estudiados presentó más de 1000 copias en su carga viral, el resto mantenían valores por debajo de esta cifra.

Enfermedades oportunistas en pacientes VIH:

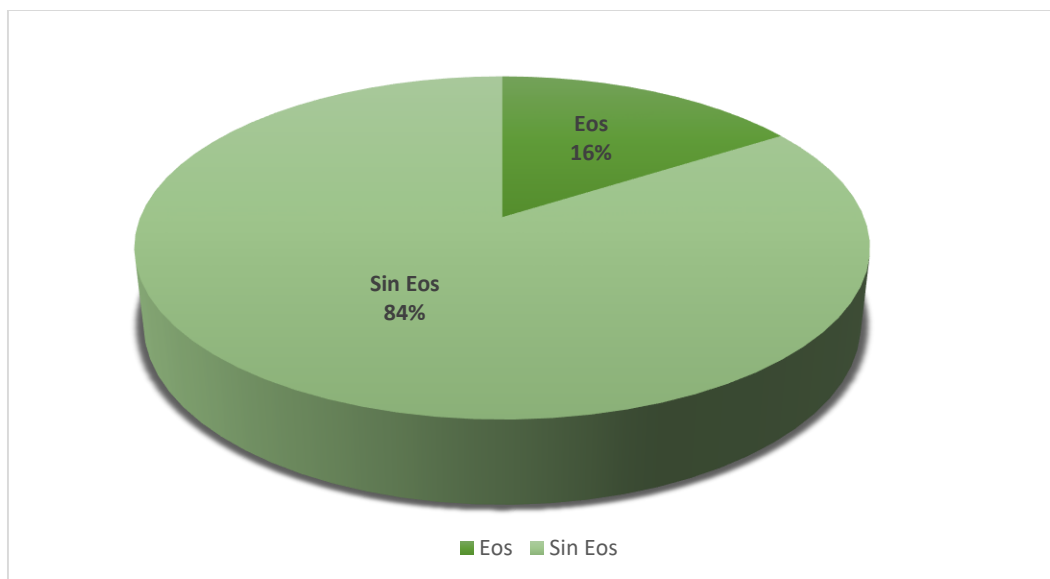


Figura 3. Enfermedades oportunistas en los pacientes VIH positivos. Marzo 2023-marzo 2024.

Predominaron los pacientes VIH positivo que no presentaron enfermedades oportunistas (84%), sin embargo el 16% de los casos sí tuvieron algunas de estas enfermedades en el inicio o transcurso de su enfermedad.

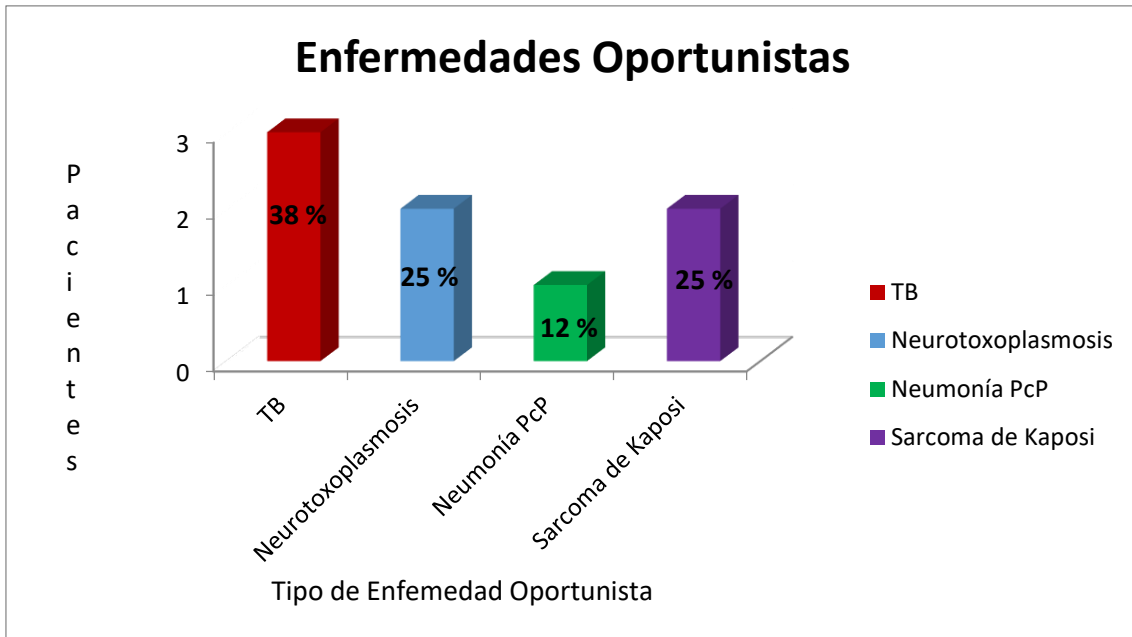


Figura 4. Tipos de enfermedades oportunistas en pacientes VIH positivos. Marzo 2023- marzo 2024.

La enfermedad oportunista que predominó en el estudio fue la Tuberculosis (38%), seguido del Sarcoma de Kaposi y Neurotoxoplasmosis (25%).

Asociación entre biomarcadores y las enfermedades oportunistas:

Comparación de Medias

Como se aprecia en la siguiente tabla el recuento medio de los biomarcadores Dímero D y los Linfocitos TCD4 difiere de manera significativa en el grupo de pacientes con Enfermedades Oportunistas con respecto a los pacientes sin estos eventos clínicos ($p < 0,05$)

Tabla 6. Asociación entre los biomarcadores identificados con la aparición de enfermedades oportunistas.

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Intervalo de Confianza para la Diferencia (95%)	
		F	Sig.						Inferior	Superior
B2M	Se han asumido varianzas iguales	11,515	0,001	-1,591	48	0,118	-0,55833	0,35097	-1,26401	0,14734
	No se han asumido varianzas iguales			-1,119	7,953	0,296	-0,55833	0,49896	-1,71012	0,59346
PCR	Se han asumido varianzas iguales	0,543	0,465	-3,359	48	0,721	-18,55119	51,70332	-122,50769	85,40531
	No se han asumido varianzas iguales			-6,83	37,473	0,499	-18,55119	27,17787	-73,59533	36,49294
Dímero D	Se han asumido varianzas iguales	27,746	0,000	3,632	48	0,001	1,38988	0,38271	0,62040	2,15936
	No se han asumido varianzas iguales			1,852	7,240	0,105	1,38988	0,75032	-0,37248	3,15224
CD4	Se han asumido varianzas iguales	0,144	0,706	-3,439	48	0,001	-269,46429	78,36543	-427,02853	-111,90004
	No se han asumido varianzas iguales			-3,746	10,724	0,003	-269,46429	71,93756	-428,29665	-110,63193
CVP	Se han asumido varianzas iguales	0,783	0,381	-0,461	48	0,647	-1258,17262	2728,32210	6743,83186	4227,48662
	No se han asumido varianzas iguales			-1,066	41,000	0,293	-1258,17262	1180,82349	3642,89358	1126,54834

a) se cumple el supuesto de normalidad evaluada mediante la prueba (Kolmogorov-Smirnov) con $p > 0,05$ porque la muestra es mayor de 30

b) en el análisis al cumplirse el supuesto de Homogeneidad de las Varianzas se empleó la Prueba T de Levene para el Dímero D en el caso del conteo de CD4 se empleó la prueba T con la Corrección de Welch

Los biomarcadores dímero D y CD4 estuvieron relacionados con las enfermedades oportunistas como se aprecia en la tabla 6.

Análisis y discusión de los resultados

En el presente estudio predominó el género masculino en los casos VIH positivos (64%), aunque no exactamente correlacionado a la distribución de la epidemia cubana, en la cual el 80 % o más, son del género masculino. ⁽²³⁾ Una posible explicación a este hecho es que la investigadora percibió mayor colaboración en el caso de las mujeres para comprometerse con el estudio.

Además predominó en ambos grupos las edades mayores de 50 años lo que corresponde con los pacientes VIH en Cuba donde el 30% de esa población tiene más de 50 años.

Coincide con estos datos un estudio realizado en Guantánamo por la Dra. Soto Camejo en donde predominó el grupo etario de 50 a 59 años de edad (68.1%) el género masculino (79.5%) en el total de los pacientes estudiados. ⁽²⁴⁾

Otra investigación realizada en Colombia mostró una visión panorámica temporal de la epidemia en dicho país. El impacto de la epidemia de VIH fue más notable en los hombres que en las mujeres en los grupos de edad de 15 a 44 años y de 65 años y más. ⁽²⁵⁾ Teniendo similitud con el presente estudio donde predominó el sexo masculino sobre el femenino en los pacientes VIH positivos.

A medida que la terapia antirretroviral combinada se ha vuelto cada vez más accesible, la expectativa de vida ha mejorado significativamente para las personas con VIH, la esperanza de vida en América Latina y el Caribe ha aumentado en la población general, desde 58.9 años en 1965-70 a 73,5 años desde 2005-2010 según estudio realizado por Hambleton IR. ⁽²⁶⁾Evidenciando una mejor expectativa de vida en estos pacientes VIH positivos.

Se describió mejoras significativas en la expectativa de vida a partir de los 20 años para las personas con VIH que reciben tratamiento antirretroviral en países de América Latina y el Caribe entre 2003 y 2017 mencionado en la publicación realizada por Casey L. Smiley donde hubo un aumento de la expectativa de vida de los pacientes que comienzan la TAR con recuentos de células CD4 mayor 200 células, además de la detección precoz de la enfermedad y el inicio de la terapia en estos casos acercándose a la población general de dichas regiones. ⁽²⁷⁾

En el presente estudio observamos buena celularidad lo cual habla a favor del tratamiento antirretroviral.

En las personas infectadas por el VIH, la activación inmunitaria sistémica y la función de las células T CD4+ están vinculadas a la inmunosenescencia. Los cambios en la liberación inmunitaria y de citosinas resultantes de la activación inmunitaria inducida por el VIH aumentan la susceptibilidad a la muerte celular inducida por la activación, el agotamiento inmunitario consecuente da lugar a la senescencia y la muerte programada de las células T CD4+, que impulsan aún más la activación inmunitaria como menciona T. Sokoya en su estudio. ⁽²⁸⁾

La introducción del VIH en las células huésped activa una red compleja de respuestas protectoras que se originan tanto en el sistema inmunitario innato como en el adaptativo. ^(28;29) Estas respuestas son insuficientes o demasiado tardías para eliminar el virus. Esto permite una latencia de por vida y una infección crónica, que impulsa a la activación inmune continua y la inmunodeficiencia progresiva, caracterizada por una alta renovación celular, apoptosis y muerte inducida por activación de las células inmunitarias. ⁽²⁸⁾

Los marcadores de activación inmune innata $\beta 2$ microglobulina también se han identificado como biomarcador importante de la inflamación y pronóstico del VIH. Está bien establecido que a pesar del enorme éxito de la terapia antirretroviral en la reducción de la mortalidad y morbilidad, las personas infectadas por VIH siguen teniendo un riesgo mayor de sufrir complicaciones graves no relacionadas con el sida o no infecciosas. Estas complicaciones, que se superponen en cierta medida con las enfermedades del envejecimiento, se han asociado con una activación inmunitaria residual a pesar de la supresión de la viremia plasmática del VIH y pueden verse acentuadas aún más por factores relacionados con el estilo de vida y las comorbilidades, ya que una gran proporción de ellas en todo el mundo se acercan a las 50 años de edad o ya los supera como es abordado en la revisión de D. Sauce ⁽³⁰⁾

Los marcadores pueden ser específicos como la carga viral o inespecíficos como el recuento de células CD4⁺/CD8⁺, que reflejan el estado inmunológico del individuo infectado. Permiten la identificación de pacientes en alto riesgo de progresión y estiman la duración de la enfermedad, permiten determinar el estadio, o predecir el desarrollo de indicadores de enfermedad (infecciones oportunistas) y por último, hacer un seguimiento de la eficacia y eficiencia del tratamiento antirretroviral. ⁽³¹⁾

En pacientes infectados por VIH la $\beta 2$ microglobulina mayor de 3,0 mg/L en suero, se asocia con progresión a sida, que tiene correlación inversamente proporcional con la disminución de linfocitos T CD4⁺.

La $\beta 2$ microglobulina es un marcador útil para monitorizar la eficacia de la terapia antirretroviral, observándose disminución de los valores en suero después de 8 a 12 semanas de tratamiento. ⁽³¹⁾

Cuando la b2 microglobulina es significativamente mayor en LCR que en suero, se puede usar como marcador de complicaciones neurológicas, incluso para demencia asociada a sida como fue abordado también en el trabajo realizado por Sanguineti D ⁽³¹⁾

La relación de células CD4⁺/CD8, es ampliamente usado, invirtiéndose la relación CD4⁺/CD8⁺ conforme la enfermedad progresa. En individuos seronegativos el valor de la relación CD4⁺/CD8⁺ es mayor de 2, llegando a valores tan bajos como 0,5 en individuos en estadio de sida. ⁽³¹⁾

Es por eso que una relación CD4/CD8 baja refleja una mayor activación inmunitaria y se asocia con un mayor riesgo de eventos graves no relacionados con el sida. El equilibrio entre CD4 y CD8 se altera muy pronto después de la infección aguda por VIH, principalmente debido a la expansión temprana del grupo de CD8, seguida de una disminución del recuento de CD4 primero transitoria y luego progresiva. Estas tendencias solo se revierten parcialmente en la mayoría de los pacientes durante el tratamiento antirretroviral efectivo según menciona Hughes R A durante su estudio del tema. ⁽³²⁾

Una relación CD4/CD8 baja durante el tratamiento antirretroviral, se correlaciona con marcadores de inflamación e inmunosenescencia y comparte asociaciones con muchos factores como la persistencia del VIH, la translocación bacteriana y las coinfecciones latentes crónicas.

En la población general, la expansión de las células CD8 refleja una mayor inmunosenescencia y predice de forma independiente la mortalidad, especialmente en adultos mayores. ^(33,34) Los individuos con inversión de la relación CD4/CD8 tenían células CD8 con una longitud más corta, expresión de

marcadores de senescencia en células CD8. Estudios posteriores sobre la terapia antirretroviral (TAR) mostraron que las proporciones bajas de CD4/CD8 también reflejan una inflamación subyacente: niveles de interleucina IL-6^(34;35), estrés oxidativo^(34;36), disminución de la producción tímica^(34;37) y control ineficiente de virus latentes como Citomegalovirus o coinfecciones activas como el virus de la hepatitis C. ^(34;38;39)

Una relación baja de CD4/CD8 durante el tratamiento antirretroviral se correlaciona con mayores reservorios de VIH. Una menor adherencia al tratamiento antirretroviral, que parece contribuir a la inflamación incluso en pacientes virológicamente suprimidos, también se correlaciona con una recuperación más lenta de la relación CD4/CD8 ^(34;40)

Los factores clínicos asociados con una peor recuperación de CD4/CD8 incluyen la edad avanzada ^(34;41), el sexo masculino ^(34;42), una relación CD4/CD8 basal más alta o recuentos basales de CD8 más bajos, una menor adherencia al tratamiento antirretroviral^(34;43) y el inicio tardío del tratamiento antirretroviral.

La recuperación de la relación CD4/CD8 es mayor en los primeros 2 años de tratamiento antirretroviral.^(34;35;44;45)

En otro estudio realizado por Cristina B Geltzeiler se observó que la baja relación CD4/CD8 confiere un riesgo adicional de displasia anal de alto grado y cáncer anal concluyendo el autor que esta relación puede ayudar a identificar a las personas que viven con el VIH que tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer anal. ⁽⁴⁶⁾

Considero que teniendo presente el valor predictivo de la relación CD4/CD8 podemos controlar a las personas con VIH, además de analizar la terapia antirretroviral del paciente si es la adecuada y prevenir futuras comorbilidades ya que la terapia sería capaz de atenuar la inflamación en los pacientes adherentes al tratamiento mejorando la relación CD4/CD8.

En el presente estudio no hubo diferencia estadística significativa en ambos grupos. Considero que es debido al tratamiento antirretroviral indicado (TLD) en su mayoría.

El tratamiento TLD (combinación de 3 fármacos: Tenofovir, Lamivudina y Dolutegravir), estos fármacos tienen menor reacción adversa en comparación a otros que se usaban anteriormente, además es el esquema recomendado de primera línea en el tratamiento antirretroviral, perteneciendo al grupo de los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos/tídicos (ITIAN) en el caso del Tenofovir y Lamivudina y los inhibidores de Integrasa (INI) en el caso del Dolutegravir.

Batyholomew observó la reducción consistente de leucocitos totales, linfocitos absolutos y diferenciales, además de un aumento significativo en la hemoglobina y las plaquetas después del tratamiento,⁽⁴⁷⁾ presentando correspondencia con el presente estudio donde no hay diferencias significativas entre ambos grupos.

El doctor Luis Daniel evidenció durante su estudio que el 83,3% de los pacientes presentaron anemia y de ellos el 53,3% eran hombres. La anemia más frecuente fue la normocítica normocrómica 60%. En cuanto al conteo de leucocitos el 20,3% presentaban tromocitopenia y el 37% leucopenia. ⁽⁴⁸⁾

Sunita incluyó a 100 pacientes diagnosticados sin tratamiento antirretroviral, se les realizó perfil hematológico y recuento de CD4 de cada paciente para explorar la correlación de este perfil y el recuento de CD4 en pacientes antes y después del tratamiento antirretroviral, obteniendo como resultado un predominio en el sexo femenino en el grupo de edad de 31 a 40 años, la anemia y la leucopenia, la neutropenia y la trombocitopenia fueron hallazgos comunes en este estudio, siendo la anemia la anomalía más común detectada, además de un incremento en el nivel de macrocitos después de 6 meses de tratamiento antirretroviral. La prevalencia de anemia se redujo significativamente al 37% después de recibir la terapia antirretroviral. Por lo que concluye el estudio que existe una asociación significativa entre el aumento del nivel de hemoglobina y el recuento de células CD4.⁽⁴⁹⁾

La infección por VIH puede provocar anemia de diferentes maneras, como cambios en la producción de citocinas, disminución de la concentración de eritropoyetina y por agentes infecciosos oportunistas.

La infección por VIH presenta alteraciones hematológicas que se pueden observar durante los diferentes estadios de la enfermedad, de origen multifactorial y pueden verse como complicación de la misma enfermedad o vinculada al tratamiento.

Considero que la terapia antirretroviral mejora los valores hematológicos en estos pacientes VIH positivos.

La leucopenia se presenta en la mayoría de las veces en forma concomitante con la anemia. La infección por VIH afecta a los neutrófilos, linfocitos y monocitos.

La anemia es una de las alteraciones hematológicas más frecuentes, siempre se debe investigar la causa de dicha anemia en estos pacientes y brindarle el tratamiento adecuado. Hay diferentes causas como trastornos gastrointestinales (hemorragias, parasitosis como shigela, amebiasis), malabsorción de hierro (giardiasis, criptosporidiosis) y la intolerancia a la lactosa (infecciones crónicas). Otras causas tumorales como el Sarcoma de Kaposi y los linfomas, déficit nutricionales (vitamina B12 y ácido fólico).

Los cambios hematológicos son muy frecuentes en los pacientes seropositivos por lo que la terapia antirretroviral mejora los mismos como se evidencia en el presente estudio.

El uso de la TAR disminuye la prevalencia de la anemia en los pacientes VIH positivos.

Las personas infectadas por el VIH están predispuestas a condiciones inflamatorias crónicas que conducen a una serie de enfermedades progresivas relacionadas con la edad. ^(28;50) Los biomarcadores inflamatorios, como la Proteína C Reactiva (PCR) y el Dímero D, están elevados en personas infectadas por el VIH en comparación con personas no infectadas por el VIH según se menciona en la investigación de T. Sokoya.⁽²⁸⁾

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado correlaciones entre estos biomarcadores, la progresión de la enfermedad y la mortalidad según estudio Boulware.⁽⁵¹⁾

En una investigación en Nigeria realizada por Batyholomew identificó anomalías hematológicas y bioquímicas entre las manifestaciones clinicopatológicas más comunes de los pacientes con VIH que recibieron

tratamiento en dicho país. Se detectaron ciertas anomalías en sujetos que recibían tratamiento antirretroviral. Se apreció un aumento del TGP y TGO durante el seguimiento pero se mantuvieron dentro de un rango normal aceptable, no se observó ningún cambio en la creatinina en comparación con los valores de referencia. Los valores de albúmina disminuyeron de manera no significativa en comparación con el valor de referencia. ⁽⁴⁷⁾

La enfermedad renal sigue siendo una complicación importante de la infección por VIH. En comparación con las personas no infectadas por el VIH, las personas infectadas por el VIH tienen riesgos significativamente mayores de proteinuria, albuminuria y tasas de filtrado glomerular estimadas más bajas. La enfermedad renal relacionada con el VIH puede ser parte de un proceso inflamatorio o inmunológico sistémico. En el estudio realizado por Takashi con pacientes VIH positivos tratados y VIH positivos no tratados, además de pacientes VIH negativos, la proteinuria y albuminuria en la cohorte general del estudio se asociaron de forma variable con diferentes perfiles de marcadores inflamatorios, posiblemente reflejando diferentes vías inflamatorias. No se encontró relaciones sólidas entre los marcadores inflamatorios y los marcadores renales en aquellos pacientes con VIH, ya sean tratados con TAR o no. ⁽⁵²⁾

En los valores hematológicos estudiados de los pacientes VIH positivos y VIH negativos, no hubo una diferencia marcada entre los dos grupos, lo que considero que es debido a la adherencia del tratamiento antirretroviral y a los grupos farmacológicos que se usan actualmente, los cuales han disminuido sus reacciones adversas en comparación con los tratamientos de años atrás, los cuales ocasionaban toxicidad en varios órganos.

El dímero D es un marcador de inflamación que se encuentra generalmente elevado en los pacientes con VIH como en el presente estudio y se relaciona con enfermedades como la trombosis venosa profunda y el cáncer por lo que considero que debemos tenerlo en cuenta para el seguimiento del VIH.

La terapia antirretroviral en la infección por VIH induce una importante reducción de la carga viral y una reconstitución del sistema inmune.

La carga viral del VIH es un marcador esencial para el seguimiento de estos pacientes y el control de tratamiento antirretroviral

Esto se evidencia en diferentes estudios realizados con pacientes VIH positivos tanto en el inicio del tratamiento como durante su seguimiento.

Alejandro Afani se analizó pacientes VIH positivos en Santiago de Chile durante su primer año de tratamiento antirretroviral, teniendo como resultado que se estableció en ese grupo la inmunidad innata durante ese año de tratamiento con carga viral indetectable ⁽⁵³⁾

En el estudio de Alejandro Kral el 48,8% y el 87,7% de los pacientes alcanzaron supresión viral al año y a los dos años de seguimiento, respectivamente, se observó que a mayor edad de inmunosupresión y mayor carga viral, mayor tiempo para alcanzar la carga viral no detectable. ⁽⁵⁴⁾ Este estudio confirma que los paciente con infección por VIH que inician el tratamiento antirretroviral con carga viral muy elevada van a tardar más tiempo en conseguir una carga viral no detectable.

Eleanor A identificó 14 estudios para estimar la exactitud diagnóstica de las pruebas en el lugar de atención para detectar los niveles elevados de carga viral en las personas que viven con VIH, por lo que definió las cargas virales

altas, concluyendo que la carga viral observada en el lugar de atención tuvo una alta sensibilidad y una alta especificidad en el diagnóstico de una carga viral alta en pacientes con VIH que acuden a centros sanitarios en un umbral clínico de mayor o igual 1000copias/ml. ⁽⁵⁵⁾

En el inicio de la infección por VIH o durante su evolución los pacientes tienen riesgo de presentar enfermedades oportunistas cuando adquieren una carga viral detectable y unos CD4 menor o igual de 200 células.

El VIH puede a su vez presentar coinfecciones con otros virus como el Citomagalovirus, el virus Epstein Barr y los virus de la hepatitis B y C. ⁽²⁸⁾

En el presente estudio predominaron los pacientes VIH positivos que no presentaron enfermedades oportunistas ya que en mi opinión está en correspondencia con la aplicación temprana de la terapia y adherencia del tratamiento antirretroviral.

También influye el tiempo de detección enfermedad y el debut de la misma ya que lamentablemente en algunos pacientes no se realiza la pesquisa adecuada y su debut se presenta con una de las enfermedades oportunistas. Las enfermedades oportunistas siguen siendo una causa importante de morbimortalidad en pacientes con infección VIH.

Oswaldo Aguilar en Colombia estudió las infecciones oportunistas que se documentaron siendo la más frecuente la tuberculosis con 28,4%, neumocistosis con 27% y toxoplasmosis con 27,9%, además estaban relacionadas con un recuento menor de 200 células de CD4. ⁽⁵⁶⁾

Coincidiendo con el presente estudio donde predominó la tuberculosis. De ahí la importancia del diagnóstico precoz en estos pacientes y el tratamiento inmediato después del diagnóstico.

Otro estudio donde se evidenció el predominio de la tuberculosis como enfermedad oportunista fue el realizado por Franco Montúfar 33,3% infecciones oportunistas, siendo las principales: tuberculosis (37%), histoplasmosis (17%) y criptococosis (9,7%).⁽⁵⁷⁾

Las enfermedades oportunistas son una de las principales causas de hospitalización. Es por eso que se debe conocer en cada país las que más predominan para poder realizar un manejo adecuado de las mismas.

En Ecuador se realizó una investigación por Gabriel Morrey obteniéndose como resultados que la Histoplasmosis fue la principal enfermedad oportunista (55,7%) seguido por la tuberculosis pulmonar (15,6%) como segunda causa.⁽⁵⁸⁾

Pablo Carlos Sariol identificó las principales causas de muerte de los pacientes ingresados en el hospital Instituto Pedro Kourí (IPK) en el periodo 2017-2018, predominando las del sistema respiratorio (41,4%) la infección por P.jirovecii (26,7%), seguida de la tuberculosis pulmonar(11,3%)⁽⁵⁹⁾

Es importante conocer la prevalencia e incidencia de las enfermedades oportunistas de cada región para así fomentar la prevención de dichas enfermedades en los pacientes de riesgos.

Mundialmente la tuberculosis (TB) es la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa. De acuerdo al Reporte Mundial de TB 2023 en el mundo se estimaron 10.6 millones de casos, de los cuales 5,8 millones fueron hombres, 3.5 millones mujeres y 1.3 millones niños. Las personas viviendo con

el VIH constituyeron el 6,3%. Para ese mismo año, ocurrieron 1.3 millones de muertes incluyendo unas 167.000 entre las personas que vivían con VIH. ⁽⁶⁰⁾

Nuestro país no está ajeno en cuanto a la coinfección VIH/TB siendo una de las enfermedades oportunistas más frecuentes en los pacientes VIH positivos.

A nivel mundial se han realizado varios estudios sobre las enfermedades oportunistas. Mirna Widiyanti tuvo una prevalencia de Tuberculosis como enfermedad oportunista (82,1%) en su investigación. ⁽⁶¹⁾

El Sarcoma de Kaposi es una neoplasia multifocal de células derivadas del endotelio linfático infectadas por el herpes humano 8. Se distinguen 4 subtipos epidémico en pacientes VIH positivos.⁽⁶²⁾El Sarkoma de Kaposi (SK) se presenta con frecuencia en hombres infectados con el VIH. En las primeras etapas del SK, las lesiones parecen reactivas y son estimuladas a crecer por la acción de citosinas inflamatorias y factores de crecimiento. En las últimas etapas puede desarrollarse un fenotipo maligno que parece ser monoclonal. La coinfección con el VIH aumenta notablemente la probabilidad de desarrollo del SK ⁽⁶³⁾

En el Sarcoma relacionado con el sida, la terapia antirretroviral combinada es la primera opción de tratamiento; el sistémico específico es necesario solo en caso de enfermedad extensa y en la prevención y el tratamiento del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. ⁽⁶²⁾

En un estudio acerca de la Neurotoxoplasmosis realizado por Sofía Dian planteó que el *Toxoplasma gondii* infecta aproximadamente un tercio de la población mundial⁽⁶⁴⁾, incluidas más de 13 millones de personas infectadas por el VIH, que causan inflamación cerebral y varias otras enfermedades. ⁽⁶⁵⁾ La

prevalencia más alta de infección por *T.gondii* en personas infectadas por VIH se da en Sudán del Norte 75% ⁽⁶⁶⁾. La incidencia disminuye en los países con mejor acceso y adherencia al tratamiento, diagnóstico temprano y baja resistencia a los medicamentos antirretrovirales. ⁽⁶⁷⁾

Eden Woldegerima estudió individuos seropositivos y mujeres embarazadas que tenían infección por *Toxoplasma gondii*, se identificó una seroprevalencia general de la infección por *Toxoplasma* del 40% entre las mujeres embarazadas y los pacientes con VIH/sida, siendo la seroprevalencia combinada del 41%. ⁽⁶⁸⁾ Esto evidencia que a nivel mundial es frecuente este microorganismo en pacientes inmunodeprimidos.

La doctora Daymé Hernández en su estudio realizado sobre las enfermedades oportunistas en pacientes VIH/sida con debut de sida que recibían tratamiento antirretroviral abordó las enfermedades oportunistas que predominaron en dichos pacientes, siendo la Neurotoxoplasmosis la más frecuente con 21,8% seguida de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* 12,7% en los 55 pacientes analizados, siendo estas dos enfermedades oportunistas eventos definitorios de sida predominante. ⁽⁶⁹⁾

Los biomarcadores dímero D y linfocitos CD4 estuvieron relacionados con las enfermedades oportunistas a pesar que no hubo muchas enfermedades oportunistas en los pacientes estudiados. El dímero D es un marcador de inflamación que se ha asociado al aumento de enfermedades no definitorias de sida.

El dímero D puede estar elevado durante el embarazo, enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide, cirugías recientes y en pacientes

postrados. Trombosis venos profunda, coagulación intravascular diseminada, cáncer de estómago, esófago, pulmón, mama y ovario además nos ayuda con algunas comorbilidades en estos pacientes.

Las alteraciones del dímero D podrían ser responsables de las patologías cardiovasculares asociadas, teniendo correlación los marcadores inflamatorios, cambios metabólicos y comorbilidades en pacientes infectados por VIH en la población de la provincia de Córdoba según estudio realizado por Natalia Raimondo. ⁽⁷⁰⁾

En el estudio realizado por Francesc Martínez se midieron los niveles de dímero D en tres momentos antes de adquirir el VIH, antes de los 6 meses de recibir el tratamiento antirretroviral y más de 6 meses después de indicado el tratamiento antirretroviral con carga viral no detectable y se definió la aparición de una enfermedad no definitoria de sida como el diagnóstico de una de las siguientes patologías: diabetes mellitus, cáncer no definitorio de sida, asma, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o cirrosis hepática. El incremento del dímero D desde el momento previo a la seroconversión hasta el de la analítica con carga viral no detectable fue del 75,1% asociándose a con un incremento del 22% en el riesgo de experimentar enfermedades no definitorias de sida. ⁽⁷¹⁾

Conclusiones

Las características demográficas no mostraron diferencias entre los grupos analizados, excepto en la edad que predominó las mayores de 50 años.

Se describe la presencia de un aumento de los biomarcadores $\beta 2$ microglobulina y dímero D en pacientes VIH.

La combinación de biomarcadores Dímero D y linfocitos T CD4+ mostró un aumento de la presencia de enfermedades oportunistas. Proporcionando las primeras evidencias que relaciona los biomarcadores con las enfermedades oportunistas en pacientes cubanos VIH.

Recomendaciones

Realizar estudios similares con un número mayor de pacientes durante un período mayor de tiempo.

Realizar estudios más profundos sobre la asociación de los diferentes biomarcadores con las enfermedades oportunistas con una mayor muestra y en diferentes estadios evolutivos de la enfermedad.

Referencias Bibliográficas

- 1- Harrison. Principios de Medicina Interna. Edición 21. Vol. I, cap. 197, pág. 1393. 7/3/2023.
- 2- Juan Pasquau Liaño, Bárbara Valera Bestard y Pablo García López. Capítulo 3. Mecanismos de transmisión del VIH, en la Infección por el VIH. Guía práctica, editada por la Sociedad de Andalucía de Enfermedades Infecciosas (Junta de Andalucía, 2003), 55-64. Último acceso: abril de 2023).
- 3- ONUSIDA. Estimaciones. Hoja informativa. 2024.
- 4- OPS. En día Mundial del Sida, resaltada labor comunitaria de redes de apoyo cubanas. 5 Dic 2023. Consultado 20 de agosto del 2024.
- 5- Abul K. Abbas, m b b s , Andrew H. Lichtman, m d , p h d , Shiv Pillai, MBBS, PhD . Inmunología celular y molecular. 7ma edición, 2012 Elsevier España, S.L, Pagna 458-460,
- 6- Farrera Rozman. Medicina Interna. 18ª edición. Vol II. Sección XVIII pag 2372-2405
- 7- Romero-Sánchez MA, Machmach K, Gonzalez-Serna A, Genebat M, Pulido I, García-García M, Álvarez-Ríos AI, Ferrando-Martinez S, Ruiz-Mateos E, and Leala M. Effect of Maraviroc on HIV Disease Progression-Related Biomarkers. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012; 56(11) p. 5858–5864
- 8- Freed EO, Martin MA. HIVs and Their Replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields Virology. 8th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2017. p. 2108-85.

- 9- Mildvan D, Spritzler J, Grossberg SE, Fahey JL, Johnston DM, Schock BR, et al. Serum neopterin, an immune activation marker, independently predicts disease progression in advanced HIV-1 infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015 Mar 15; 40(6):853-8.
- 10-SP G. *The Retroviruses and Their Replication*. 7ma ed. Wilkins LW, editor. USA 2016.
- 11-Megía González Rubén. VIH: historia y características. *Genotipia*. Blog. Mayo 17,2023.
- 12-Juan Pasquau Liaño, Bárbara Valera Bestard y Pablo García López. Capítulo 3. Mecanismos de transmisión del VIH, en la Infección por el VIH. Guía práctica, editada por la Sociedad de Andalucía de Enfermedades Infecciosas (Junta de Andalucía, 2003), 55-64.Último acceso: abril de 2023).
- 13-Joseph Loscalzo,MD,PhD. Denis L.Kasper,MD, Dan L.Longo,MD. *Harrison Principles of Internal Medicine*. Volume I. 2022
- 14-Henry Chinhong Can-Cheng, Silvia Leticia Monge- Rodríguez, María del Rosario Espinoza- Mora. Activación inmunológica crónica en la patogénesis de la enfermedad por el virus de inmunodeficiencia humana. *Scielo. Acta méd. Costarric. Vol 59 n.1 San José Jan./Mar.2017*.
- 15-Mandell Gerald L, Douglas Raphael y Bennett John E. *Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas*. 9na edición. Elsevier. 2020
- 16-Federico García, María Álvarez, Carmen Bernal, Natalia Chueca, Vicente Guillot. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del

- tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. Elsevier. Volumen 29.num.4 páginas 297-307 (abril 2011). Consultado: 20 julio 2024.
- 17-Documento de Prevención y Tratamiento de Infecciones Oportunistas y otras Coinfecciones en Pacientes con Infección por VIH. Versión 1.0. – Febrero 2022
- 18-Rosario Palacios, José Ramón Arribas, Rosa Polo. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, actualización enero 2023.
- 19-Sanguineti D, Ana, Fajardo S,Olga. Marcadores de progresión en la enfermedad por el virus de inmunodeficiencia humana. Dermatología Peruana. Vol 8, suplemento 1, diciembre. 1998. Consultado: 20 julio 2024
- 20-F.Marcos Sánchez, M.I.Albo Castaño, F.Árbol Linde,S. Casallo Blanco,P.del Valle Loarte. Importancia de la proteína C reactiva como marcador de progresión en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Anales de Medicina Interna.(Madrid) vol.24 no.4 abr.2007. Consultado 20 abril 2024.
- 21-Ramana KV, Ratna Rao, Sabitha, Venugopal B, Rafi MD, et al. Biochemical Parameters in Human Immunodeficiency Virus Disease Progression. J Medical Microbiol Diagnosis (2017)1:103. doi:10.4172/2161-0703.1000103
- 22-Roques P, Robertson DL, Souquiere S, Apetrei C, Nerrienet E, Barre-Sinoussi F, et al. Phylogenetic characteristics of three new HIV-1 N

- strains and implications for the origin of group N. AIDS (London, England). 2014 Jul 2; 18(10):1371-81.
- 23-Colectivo de autores. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH y las hepatitis.2019-2023.MINSAP.La Habana. Cuba.
- 24-Soto Camejo, Cecilia. Infeccion por VIH/sida en personas de 50 años y más en la provincia de Guantánamo. Vol.59(2022). Revista Cubana de Higiene y Epidemiología. Consultado 21 de agosto 2024. <https://revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/1152/1136>.
- 25-D. E. Nixon and A. L. Landay, “Biomarkers of immune dysfunction in HIV,” Current Opinion in HIV and AIDS, vol. 5, no. 6, pp. 498–503, 2010.
- 26-Hambleton IR, Howitt C, Jeyaseelan S, et al. Trends in longevity in the Americas: Disparities in life expectancy in women and men, 1965–2010. PLoS One 2015; 10. DOI:10.1371/ journal.pone.0129778.
- 27-Casey L. Smiley, M.D, Peter F. Rebeiro, Ph.D. Estimated life expectancy gains among adults with HIV with Antiretroviral Therapy in Latin America and the Caribbean: a multisite retrospective cohort stud. Published in final edited form as: Lancet HIV. 2021 May; 8(5): e266–e273. doi:10.1016/S2352-3018(20)30358-1.
- 28-T. Sokoya,¹ H. C. Steel,¹ M. Nieuwoudt,² and T. M. Rossouw¹. HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence. Hindawi Mediators of Inflammation Volume 2017, Article ID 6825493, 16 pages <https://doi.org/10.1155/2017/6825493>

- 29-D. Sauce, C. Elbim, and V. Appay, "Monitoring cellular immune markers in HIV infection: from activation to exhaustion," *Current Opinion in HIV and AIDS*, vol. 8, no. 2, pp. 125–131, 2013.
- 30-Irini Sereti and Marcus Altfeld. Immune activation and HIV: An enduring relationship. Published in final edited form as: *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 March ; 11(2): 129–130. doi:10.1097/COH.0000000000000244.
- 31-Sanguineti D, Ana, Fajardo S, Olga. Marcadores de progresión en la enfermedad por el virus de inmunodeficiencia humana. *Dermatologia Peruana*.VOL 8, SUPLEMENTO 1, DICIEMBRE 1998. Consultado 13 julio 2024.
- 32-Hughes RA, May MT, Tilling K, et al.Long terms trends in CD4+ cell counts, CD8+ cell counts, and the CD4+,CD8+ratio. *AIDS* 2018;32:1361-7. Google Scholar Crossref Pudmed WorldCat.
- 33-Ferrando- Martinez S, Romero-Sanchez MC, Solana R,et al. Thymic function failure and C-reactive pretein levels are independent predictors of all-cause mortality in healthy elderly humans. *Age (Dordrecht,Netherlands)* 2013;35:251-9. Google Scholar. PubMed.
- 34-Raquel Ron,Elena Moreno,Javier Martinez-Sanz, Fátima Brañas, Talía Sainz, Santiago Moreno, Sergio Serrano-Villar. CD4/CD8 Ratio during Human Immunodeficiency Virus Treatment: Time for Routine Monitoring?. *Clinical Infections Diseases*, Volume 76,Issue 9,1 May 2023,Pages 1688-1696. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad136>. Published: 08 March 2023.
- 35-Serrano-Villar S,Sainz T, Lee SA, et al.HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T

- cell subsets,heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. PloS Pathogens 2014;10:e1004078. Google Scholar.
- 36-Muller GC, Gottlieb MGV,Luz Correa B, Filho IG, Moresco RN, Bauer ME, The inverted CD4:CD8 ratio is associated with gender-related changes in oxidative stress during aging. Cell Immunol 2015;296:149-54.Google Scholar.
- 37-Rosario-Sanchez I,Herrero-Fernandez I, Genebat M, Ruiz- Mateos E, Leal M, Pacheco YM. Thymic function impacts the peripheral CD4/CD8 ratio of HIV-infected subjects. Clin Infect Dis 2017;64:152-8
- 38-Zaegel- Faucher O, Bregigeon S, Con CE, et al. Impact of hepatitis C virus coinfection on T-cell dynamics in long-term HIV-suppressors under combined antiretroviral therapy. AIDS 2015;29:1505-10. Google Scholar. PubMed.
- 39-Bandera A, Lorenzini P, Taramasso L, et al. The impact of DDA-mediated HCV eradication on CD4+ T lymphocyte trajectories in HIV/HCV coinfectd patients:data from the ICONA Foundation cohort. J Viral Hepat 2021;28:779-86. Google Scholar. PubMed.
- 40-Belaunzaran-Zamudio PF, Naranjo L, Caro-Vega Y, et al.Incomplete ART adherence is associated with lower CD4-CD8 ratio in virally suppressed patients with HIV-infection in Mexico.AIDS Res Hun Retroviruses 2023;39:136-44.Available [ahttps://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/AID.2021.0179](https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/AID.2021.0179). Accessed 7 February 2023. Google Scholar.

- 41-Serrano-Villar S,Perez-Elias MJ, Dronda F, et al.Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio.Plos One 2014;9:e85798.Google Scholar.
- 42-Han WM,Aponpong T,Kerr SJ,et al.CD4/CD8 ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV.AIDS Res Ther 2018;15:13. Google Scholar. Pubmed.
- 43-Belaunzaran-Zamudio OF,Naranjo L, Caro-Vega Y,et al.Incomplete ART adherence is associated with lower CD4-CD8 in virally suppressed patients with HIV-infection in Mexico. AIDS Res Hum Retroviruses 2023;39:136-44. Available at: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/AID.2021.0179>. Accessed 7 February 2023.Google Scholar.PubMed.
- 44-Caby F,Marry-Krause M,Duval X,et al. CD4/CD8+ ratio restoration in long-term treated individuals. AIDS 2017;31:1685-95. Google Scholar. PubMed.
- 45-Serrano-Villar S, Martinez-Sanz J,Ron R,et al. Effects of first-line antiretroviral therapy on the CD4/CD8 ratio and CD8 cell counts in CoRIS: a prospective multicenter cohort study. Lancet HIV 2020;7:e565-73. PubMed.
- 46-Cristina B Geltzeiler y col. Dis Colon Recto. El índice CD4/CD8 como nuevo marcador de mayor riesgo de displasia anal de alto grado y cáncer anal en pacientes VIH+: un estudio de cohorte retrospectivo. Diciembre 2020.Pubmed.

- 47-Bartholomew Okecuhukwu Ibeh 1; Olushola D Omodamiro 2; Urenna Ibeh 3 and Bitrus Habu. Biochemical and haematological changes in HIV subjects receiving winniecure antiretroviral drug in Nigeria. Ibeh et.al.journal of Biomedical science 2013, 20:73. <http://www.jbiomedsci.com/content/20/1/73>.
- 48-Luis Daniel Laguado Vera, Mario Arenas Mantilla, Reynaldo Mauricio Rodríguez Amaya, otros. Parámetros hematológicos y recuento de células T-CD4 en pacientes VIH con síntomas digestivos en Bucaramanga, Colombia. Universidad Industrial de Santander. Vol 32, No 4(2016), Laguado Vera.
- 49-Sunita S Patil^{1*}and Vaishali S Patil². Correlation of Blood Profile and CD4 Count in AIDS Patients before and after HAART, Study in Western Maharashtra. Biomedical & Pharmacology Journal, March 2020. Vol. 13(1), p. 101-105
- 50-D. E. Nixon and A. L. Landay, “Biomarkers of immune dysfunction in HIV,” Current Opinion in HIV and AIDS, vol. 5, no. 6, pp. 498–503, 2010.
- 51-D. R. Boulware, K. H. Hullsiek, C. E. Puronen et al., “Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death,” The Journal of Infectious Diseases, vol. 203, no. 11, pp. 1637–1646, 2011.
- 52-Takashi Shinha, 1 Deming Mi,² Ziyue Liu,² Christie M. Orschell, 1 Michael M. Lederman,³ and Samir K. Gupta¹. Relationships Between Renal Parameters and Serum and Urine Markers of Inflammation in Those With and Without HIV Infection. AIDS RESEARCH AND HUMAN

RETROVIRUSES Volume 31, Number 4, 2015 ^a Mary Ann Liebert, Inc.

DOI: 10.1089/aid.2014.0234.

53-Alejandro Afani. Restauración de la inmunidad innata en pacientes con infección por VIH/sida asociada a terapia antirretroviral. Rev Med Chil. Junio de 2006

54-Alejandro Kral; Marcelo Wolff; Humberto Villalobos; Christian Segovia; Claudia P Cortés. Virological evolution of patients with HIV infection that start antiretroviral therapy with a very high baseline viral load. Rev Chilena Infectol. 2021 Dec.

55-Eleanor A Ochodo, Easter Elizabeth Olwanda, Jonathan J Deeks, Sue Mallett. Pruebas de carga viral realizadas en el lugar de atención para detectar la carga viral de VIH/sida que acuden a centros de salud. Version publicada: 10 de marzo 2022. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD13208.pub>

56-Oswaldo Enrique Aguilar- Molina; Raúl Andrés Vallejo-Serna; María Antonia Escobar-Mera; Daniel Barona Romy; Estefanía Gartner-López; Lorena Matta-Cortés. Infecciones oportunistas de acuerdo con el conteo de linfocitos T CD4 en pacientes con VIH en un centro de referencia. Acta Med Colomb vol.48 no.1 Bogotá ene./mar. Publicación electrónica 2023 28 de marzo de 2024. <http://doi.org/10.36104/amc.2023.2327>.

57-Franco Montúfar Andrade, Alicia Quiroga, Carlos Builes, Carolina Aguilar, Miguel Mesa, John Zuleta Tobón. Epidemiología de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pacientes hospitalizados en una institución de alta complejidad y enseñanza universitaria en

- Medellín, Colombia. Elsevier. Vol.20.Núm.1. páginas 9-10(enero-marzo 2016). DOI: 10.1016/J.INFECT.2015.05.004.
- 58-Gabriel Morrey León, Rosario Zambrano Bonilla, Manuel González González, Patricio Vega Luzuriaga. Infecciones oportunistas en pacientes con VIH/sida atendidos en el hospital de infectología, Guayaquil, Ecuador. Dialnet. Localización: FACSsalud UNEMI,ISSN-e 2602-8360, Vol.4,No.7, 2020, págs.37-42.
- 59-Pablo Carlos Sariol-Resik, Tatiana Prieto-Domínguez, Miguel Ángel Blanco-Aspiazu, Sonia Resik-Aguirre, Waldemar Baldoquin-Rodríguez. Mortalidad y factores asociados en pacientes cubanos infectados con VIH-1. Acta méd.costarric vol.64 n.4 San José Oct./dec.2022. <https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci-arttext&pid=S0001-6002202200400037>
- 60-OPS. Nota Conceptual. Día Mundial de la Tuberculosis, 24 de marzo de 2024. Sitio Web OPS: <https://www.paho.org/es/capanas/dia-mundial-tuberculosis-2024>.
- 61-Mirna Widiyanti¹, Moch Irfan Hadi². Viral and Host Factors are Related to the Progression of HIV Diseases in Mimika, Papua. Tropical and Infectious Diseases Control and Management. Tropical and Infectious Diseases Control and Management. ID Design Press, Skopje, Republic of Macedonia Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2019 Oct 30; 7(20):3429-3432. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.437> eISSN: 1857-9655.

- 62-Celeste Lebbe y otros. Eur J Cancer. y tratamiento del Sarcoma de Kaposi: guía interdisciplinaria basada en el consumo europeo (EDF/EADO/EORTC). Junio de 2019.
- 63-Charles B. Foster, Thomas Lehrnbecher, Susan Samuels, Steven Stein. An IL6 promoter polymorphism is associated with a lifetime risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus.From www.bloodjournal.org by guest on April 9, 2016.
- 64-Safarpour H,Cevik M, Zarean M,et al. Estado mundial de la infección por Toxoplasma gondii y factores de riesgo asociados en personas que viven con VIH. AIDS.2020;34(3):469-474.
- 65-CDC.Salud mundial,división de enfermedades parasitarias y malaria. Consultado el 1 de abril de 2021. <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/epi.html> Google Académico.
- 66-Wang ZD,Wang SC, Liu HH,et al.Prevalencia y carga de la infección por Toxoplasma gondii en personas infectadas por VIH: una revisión sistemática y un metanálisis. Lancet HIV.2017;4(4):177-e188. PubMed.
- 67-Sofía Dian, Ahmad Rizal Ganiem y Savira Ekawardhani. Toxoplasmosis cerebral en pacientes con infección por VIH: una revisión.Publicado 11 de Junio de 2022. <https://doi.org/10.1080/20477724.2083977>
- 68-Eden Woldegerima y otros. Seropositividad de la toxoplasmosis en mujeres embarazadas que viven con VIH/sida en todo el mundo: una revisión sistemática y un metanálisis. Parasitol Int.Octubre 2024:

102:102922.doi:10.1016/j.parin.2024.102922. Publicación electrónica 10 de julio 2024.

69-MSc Daymé Hernández Requejo, MSc. Jorge Pérez Ávila, DrC. Adriana Can Pérez. Enfermedades oportunistas en pacientes VIH/sida con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. Rev Cubana Invest Biomed vol.34 no.3 Ciudad de La Habana jul.-set.2015.

70-Raimondo Natalia, Butassi Evelin, Nicolás Juan Carlos. Evaluación de niveles séricos de IL-6, PCR-hs, dímero D y óxido nítrico como marcadores pronósticos de comorbilidades no asociadas al sida. BITÁCORA DIGITAL. Vol 6 Num. 10 (2019).

71-Martínez Francesc. Un marcador de inflamación se relacionaría con el desarrollo de enfermedades no definitorias de sida. Grupo de trabajo sobre tratamientos dl VIH.18/05/2016. Consultado 6 agosto 2024.

Anexos

Anexo 1

PLANILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Estudio Biomarcadores pronósticos y de evolución de la infección por VIH/sida en pacientes cubanos que reciben tratamiento antirretroviral.

Datos demográficos, clínicos, epidemiológicos y de laboratorio

Código de muestra asignado por IPK

Fecha de toma de muestra:

I. Datos generales y variables demográficas:

1. Nombre y Apellidos:

2. caso índice:

3. Historia clínica:

4. Provincia:

5. Municipio:

6. Sexo:

7: Edad:

8. Color de la piel:

II: Variables clínicas y de laboratorio:

9. CD4 al diagnóstico: Fecha:

10. CV al diagnóstico: Fecha:

11. CD4 actual: Fecha:

12. CV actual: Fecha:

23. Tratamiento antirretroviral:

24. Tipo:

25. Fecha de inicio:

26. Enfermedades oportunistas:

27. Tipo:

28: Tto:

29. Ingreso:

30. Fecha:

IV: Otros datos de interés:

Nombre y firma del especialista que realizo la encuesta:

Fecha de realizada la encuesta:

Anexo 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Información a los pacientes.

Estimado paciente quisiéramos conocer si usted está dispuesto a participar en una Investigación que tiene como título: Biomarcadores pronósticos y de evolución de la infección por VIH/sida en pacientes cubanos que reciben tratamiento antirretroviral. IPK marzo 2023-marzo 2024.

Este consentimiento informado tiene 2 partes:

- Hoja informativa (para compartir información sobre el estudio con usted)
- Certificado de consentimiento (para su firma, si usted elige autorizar)

Parte I: Hoja informativa

Introducción

Los biomarcadores inmunológicos, virológicos y del estrés oxidativo tienen influencia en la evolución de la infección por VIH así como, en la progresión a sida. La disponibilidad y accesibilidad a la terapia antirretroviral ha reducido dramáticamente la mortalidad de personas infectadas con VIH y aumentado la esperanza de vida. Además del conteo de linfocitos T CD4 y la carga viral la evolución y la progresión de la enfermedad puede hacerse con marcadores subrogados de inflamación crónica, hematológicos y bioquímicos. En Cuba se han realizado pocos estudios que permitan conocer cómo influyen todos estos biomarcadores que en la evolución de la enfermedad, en la población cubana

afectada. Esta información pudiera contribuir al conocimiento de la patogenia de la enfermedad en Cuba. Permitirá crear protocolos de manejo de los pacientes para el diagnóstico clínico a nivel individual de la progresión de la enfermedad, la aparición de enfermedades oportunistas y la aparición de las toxicidades del tratamiento antirretroviral. Además permitirá mejorar la calidad de vida de los pacientes con VIH/sida.

La información que le estamos brindando tiene como objetivo que usted conozca la importancia de esta investigación y pueda tomar la decisión de participar o no, autorizándonos a la extracción de su sangre para utilizarla en la realización de esta investigación.

Este documento puede contener palabras que usted no comprenda. Por favor, tome su tiempo para realizar las preguntas que necesite relacionadas con el estudio antes de decidir participar.

Al grupo de investigación le gustaría invitarlo a colaborar en este estudio, pero solo si usted comprende todo sobre el mismo.

Se trata de una investigación donde se incluyen pacientes que desean participar voluntariamente.

Propósito y descripción de la investigación

En este estudio se evalúan algunas de las características inmunológicas, hemoquímicas, hematológicas y virológicas de una muestra de la población cubana VIH/sida para analizar cómo influyen en la evolución de la enfermedad.

Toda la información que sigue usted deberá leerla detenidamente y puede consultarla con familiares, amigos cercanos y su médico de familia, si lo considera necesario, antes de decidir su participación en el estudio.

¿Qué tipo de pacientes y cuántos participarán?

En este estudio participarán 50 pacientes VIH positivos con tratamiento antirretroviral y 50 pacientes VIH negativos que cumplan con los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de inclusión:

- Consentimiento del paciente.
- Con tratamiento antirretroviral (para el grupo 1).
- Aptos psíquica e intelectualmente.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que abandonan el tratamiento antirretroviral.
- Pacientes con enfermedades infecciosas agudas no asociadas al VIH que aparezcan en momentos cercanos a alguna toma de muestra de la investigación.
- Solicitud del paciente.

Usted deberá aceptar de manera voluntaria su participación en el ensayo, firmando este Consentimiento Informado.

¿Por qué razón usted puede ser retirado del estudio?

Porque presente alguno de los criterios de exclusión

Porque usted no desee participar más.

¿En qué consiste la investigación?

En el estudio se realizará la extracción de sangre a cada persona, a la cual se le realizará una serie de exámenes de laboratorio para conocer algunas características inmunológicas, hemoquímicas, hematológicas e inmunológicas que influyen en la evolución del VIH/sida.

¿Conlleva riesgos su participación en el estudio?

El presente estudio no ocasiona riesgos a su salud, aunque se puede considerar molesto el procedimiento de la extracción de sangre.

¿Qué beneficios puedo obtener con mi participación en esta investigación?

Se obtendrá el beneficio de un mayor conocimiento de la enfermedad y el beneficio razonable de ayudar a otros que como Ud. estén en la misma situación ya que este estudio puede influir en las futuras decisiones de tratamiento médico.

¿Existirá confidencialidad en el manejo de todo lo referente a su persona?

Toda la información referida a Ud, aunque puede ser revisada por otros investigadores, autoridades hospitalarias y regulatorias estatales o quienes estas designen, no se hará pública en ningún caso. Su identidad no será revelada en ninguna publicación.

¿Cuáles son sus derechos como participante?

Ud. debe recibir una copia de este modelo para consultarlo cada vez que desee.

Usted está en el derecho de conocer los resultados de la investigación.

¿A quién puede contactar para información adicional, consultar problemas, etc.?

Ud. debe dirigirse al hospital de asistencia donde se le está atendiendo, a su médico de asistencia.

Conformidad

Como he tenido tiempo suficiente para considerar la propuesta de participación en el estudio y suficiente información (oral y escrita) acerca del mismo, he decidido tomar parte en la investigación. Para que así conste, firmo el presente consentimiento junto con el médico que me ha dado las explicaciones y un testigo de que así ha sido.

Nombre del Paciente
(día/mes/año)

Firma

Fecha

Nombre del Testigo
(día/mes/año)

Firma

Fecha

Nombre del Investigador
(día/mes/año)

Firma

Fecha