

Marcadores inmunológicos y virales para la atención a pacientes con VIH-SIDA

de la provincia Sancti-Spíritus, Cuba. I 1989-2008

Palabras clave: Carga viral, conteo de linfocitos CD4+, VIH-SIDA.

Key words: Viral load, CD4+ lymphocyte count, HIV-AIDS.

Abreviaturas

CV: carga viral

CD4+: linfocitos T4 (CD: del inglés cluster of differentiation)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Recibido: 24/11/2010

Aceptado: 03/12/2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>

Edelby Escobar Carmona,* Vicente Eloy Fardales Macías,** Enrique Abraham Marcel***

* Hospital General Universitario Provincial «Camilo Cienfuegos Gorriarán», Sancti-Spíritus.

** Universidad de Ciencias Médicas, Sancti-Spíritus.

*** Laboratorio Clínico. MINSAP, Ciudad de La Habana.

Correspondencia:

Lic. Edelby Escobar Carmona

Laboratorio de Citometría de Flujo

Hospital General Universitario Provincial

«Camilo Cienfuegos Gorriarán»

Sancti-Spíritus, Cuba. C.P. 60100

Tel: (537) 41-338143

E-mail: edelby@hpss.ssp.sld.cu

36

Resumen

Se realizó una investigación descriptiva, retrospectiva de corte transversal sobre la correlación de carga viral y el conteo de linfocitos CD4+ y su vinculación con variables sociodemográficas en los pacientes con VIH-SIDA de la provincia Sancti-Spíritus en el período comprendido del 1 de enero de 1989 al 31 de diciembre de 2008. La población de estudio estuvo conformada por 287 casos con criterios clínico-epidemiológicos y de laboratorio de VIH-SIDA y la muestra estuvo constituida por 82 pacientes. El estudio reflejó que la mayor cantidad de casos correspondían al sexo masculino (72%), viven en el municipio cabecera (47.6%), y poseen una orientación sexual (64.6%) y forma de contacto (62.2%) en la cual adquirieron el virus como homobisexual. Además, se constató que la población adolescente y joven es la de mayor exposición a la epidemia y que la carga viral en estos pacientes se correlacionó inversamente con los niveles de linfocitos CD4+.

Abstract

A descriptive, retrospective of transverse cut investigation on the correlation of viral load and the lymphocyte count CD4+ was carried out and their linking with sociodemographic variables in the patients with HIV-AIDS of the province of Sancti-Spíritus in the period studied from January 1st., 1989 to December 31th., 2008. The study universe was conformed by 287 cases with clinical epidemiological and laboratory criteria of HIV-AIDS and the sample were constituted by 82 patients. The study reflected that the biggest quantity in cases corresponded to the male sex (72%), they live in the municipality head (47.6%), and they possess a sexual orientation (64.6%) and it forms of contact (62.2%) in which they acquired the virus like homobisexual. Also, it was verified that the adolescent population and youth is the one from more exhibition to the epidemic and that the viral load in these patients was correlated inversely with the lymphocyte CD4+ levels.

Introducción

En el año 1981 apareció una nueva enfermedad, que afectaba a un tipo de población muy característica y considerada marginal, desde un punto de vista social. Se trataba de los heroinómanos y de los homosexuales. Afectaba secundariamente a otro tipo de pacientes, entre los que se encontraban algunos haitianos y enfermos hemofílicos. Todos ellos tenían en común la aparición de un cuadro clínico caracterizado por la presencia de una inmunosupresión de tipo celular, acompañada de infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis carinii*, así como de algunas neoplasias poco frecuentes, como el sarcoma de Kaposi.

La epidemia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituye un grave problema de salud a escala mundial.¹⁻⁴ Las estadísticas mundiales resultan demasiado alarmantes. Se estimaba que 38.6 millones (33.4-46.0 millones) de personas en todo el mundo estaban viviendo con el VIH a final de 2005, infectándose ese año 4.1 millones (3.4-6.2 millones) de personas, y que 2.8 millones (2.4-3.3 millones) perdieron la vida como consecuencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se cree que, en conjunto, la tasa de incidencia del VIH (la proporción de personas que se han infectado por el virus) alcanzó su cuota máxima a finales de los años 1990 y que se ha estabilizado desde entonces, a pesar de una incidencia creciente en varios países.⁸

En Cuba, ha ocurrido un alza desde la detección del primer caso en el año 1986 sin considerarse estos valores como una verdadera pandemia por los avances del Programa Nacional Cubano.^{5,7,10}

Algunos de los seropositivos VIH fueron detectados a fines de 1985. En fecha tan temprana, el gobierno cubano había comenzado a tomar medidas preventivas para tratar de contener el posible desencadenamiento de la epidemia, creando el Programa Nacional para combatir la infección.⁵ Dentro de estas medidas se encontraban

la prohibición total de la importación de sangre y sus hemoderivados. Una vez que los primeros casos fueron confirmados, comenzó un programa basado en la experiencia con otras enfermedades de transmisión sexual (ITS). El programa tuvo, entre otras medidas, el seguimiento de contactos sexuales de casos conocidos de VIH seropositivos (VIH+) en aras de prevenir la expansión del virus, lo cual fue realizado por los Departamentos de Epidemiología de todos los niveles del Sistema de Salud Pública a través de la notificación a la pareja y entrevistas. La epidemia VIH-SIDA ha tenido un patrón mixto, que comenzó como una epidemia principalmente heterosexual convirtiéndose luego en homobisexual, siendo ahora de patrón mixto.^{6,7}

Es innegable que, dada la situación social en Cuba unido a la voluntad política de realizar pesquisajes masivos desde los primeros años, internar a los pacientes para un mejor seguimiento, identificar las vías de contacto, aplicar terapias antirretrovirales y evolucionarlos según las más modernas técnicas a nivel mundial, se ha logrado que nuestro país posea una de las más bajas tasas de prevalencia en el Caribe y en el mundo.^{7,10-12}

Dentro de la política de nuestro Gobierno ha estado, desde el propio comienzo de la epidemia, la atención multidisciplinaria a estos pacientes, en los cuales los exámenes de laboratorio permiten visualizar el comprometimiento del estado inmunológico. Como ejemplo de las pruebas realizadas en los últimos años para comprobar el estado de salud de estos pacientes, se encuentran el conteo de linfocitos CD4+ y la carga viral (CV), los cuales son considerados como marcadores de prevención, evolución y pronóstico de la infección por VIH-SIDA. Se han invertido cuantiosas sumas de dinero para estos fines y, apoyando esta actividad, recientemente ha sido aprobado un proyecto a través del Fondo Global de las Naciones Unidas para el Desarrollo con un monto total de 36.1 millones de dólares para ser usados en un programa de descentralización de la atención al paciente con VIH-SIDA por el tiempo de cinco años, lo que

permitirá un seguimiento más estrecho comparado con el que venía realizándose.

En la provincia Sancti-Spíritus, la confirmación del primer caso ocurrió en el año 1986 y hasta el 31 de diciembre de 2008 habían sido detectados 287 casos.

Los datos provinciales no dejan de ser alarmantes:

- 1) 287 casos reportados, 92 de ellos han fallecido.
- 2) 224 casos del sexo masculino y 63 del sexo femenino.
- 3) La forma predominante de contacto fue la homobisexual con 184 casos, 101 fueron heterosexuales y 2 niños de madres seropositivas.
- 4) La orientación sexual predominante es la homobisexual con 193 casos, mientras que los heterosexuales suman 94 casos.
- 5) Los municipios de mayor prevalencia son Sancti-Spíritus: 112 casos, Cabaiguán: 80 casos y Fomento: 27 casos.

38

En 1986, Cuba comenzó el desarrollo de un ensayo inmunoenzimático (ELISA) y un test de Western Blot para VIH. Una red nacional de 52 laboratorios inició un screening serológico con tests manufacturados domésticamente. Las muestras de ELISA reactivas (positivas), son repetidas y, si es positiva en una segunda prueba, son enviadas al Laboratorio Nacional de Referencia, el cual repite el test usando un ELISA competitivo e indirecto y también una prueba de Western Blot. A los pacientes con un resultado positivo se les solicita una segunda muestra. Si el paciente continuó siendo positivo, se le notifica a la División Nacional de Epidemiología.

Los resultados indeterminados son seguidos con un test de inmunoprecipitación y un cultivo viral, siguiendo para todas estas pruebas el criterio de interpretación de la Organización Mundial de la Salud.

Material y métodos

Se realizó una investigación descriptiva, retrospectiva de corte transversal sobre la correlación de carga

viral (CV) y el conteo de los linfocitos CD4+ en los pacientes con VIH-SIDA de la provincia Sancti-Spíritus en el periodo comprendido del 1 de enero de 1989 al 31 de diciembre de 2008. La población de estudio estuvo conformada por 287 casos con criterios clínico-epidemiológicos y serológicos de VIH-SIDA en la provincia Sancti-Spíritus y la muestra incluyó 82 pacientes con determinaciones del conteo de linfocitos CD4+ y carga viral al mismo tiempo.

Procedimiento y recolección de la información:

La base de datos fue confeccionada a partir del registro de pacientes VIH-SIDA de la provincia Sancti-Spíritus ofrecido por la jefa provincial del Programa de ITS-VIH-SIDA, la cual la obtuvo a su vez de la base de datos SIDATRAT del Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kourí». De cada paciente se obtuvieron los siguientes datos: edad, forma de contacto y orientación sexual al momento del diagnóstico, sexo, municipio de residencia, niveles de linfocitos CD4+ y carga viral.

Para el procesamiento estadístico se empleó el paquete profesional SPSS (15.0.1 SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Se realizó un análisis de regresión no lineal con el propósito de modelar el comportamiento de la carga viral en función con los niveles de linfocitos CD4+. Para ello, se asumió un modelo exponencial tomando como variable dependiente a la carga viral (CV). Se calculó además una estimación puntual del coeficiente de correlación lineal de Pearson entre LnCV y CD4+ y determinó su valor p. Además, se utilizaron tablas de frecuencias para mostrar la distribución de casos, atendiendo a las variables sociodemográficas: sexo, orientación sexual, forma de contacto y municipio de residencia. Otros estadísticos utilizados para describir la muestra de datos fueron: mínimo y máximo, media, mediana, desviación estándar y coeficiente de variación.

Criterios de inclusión: Todos los pacientes mayores de 14 años de la provincia Sancti-Spíritus con VIH-SIDA que se realizaron estudios de carga viral y conteo de linfocitos CD4+ por indicación

médica, teniendo en cuenta como dato básico el último resultado. Se consideraron todas las formas clínicas y epidemiológicas de la infección.

Criterios de exclusión: Pacientes menores de 14 años, pacientes hijos de madres seropositivas. Casos con resultados de carga viral menor de 50 copias.

Consideraciones éticas: Se tuvieron en cuenta los principios éticos que deben considerarse en pacientes con VIH-SIDA en cuanto a la divulgación de los resultados.

Resultados

Los municipios de Sancti-Spíritus, Cabaiguán y Fomento concentran a 82% de los pacientes incluidos en el estudio (66 casos), distribuidos de la manera siguiente: residen en Sancti-Spíritus 39 (47.6%) de los casos, en Cabaiguán 14 (17.1%), en tanto en Fomento lo hacen 13 (15.9%). De estos 82 pacientes, 59 (72%) son hombres y 23 (28%) mujeres, siendo la forma de contacto más frecuente la homobisexual (62.2), en tanto la orientación sexual que prevaleció fue también la homobisexual (64.6). La edad de los pacientes al momento del diagnóstico osciló entre el rango comprendido entre los 14 y 51 años (promedio aproximado a los 27 años). Ambos grupos (hombres y mujeres) resultaron similares en cuanto a esta característica (*cuadros I a III*).

Cuadro I. Distribución de pacientes según el municipio de residencia.

| Municipio | n | % |
|-----------------|----|-------|
| Cabaiguán | 14 | 17.1 |
| Fomento | 13 | 15.9 |
| Jatibonico | 2 | 2.4 |
| La Sierpe | 1 | 0.1 |
| Sancti-Spíritus | 39 | 47.6 |
| Taguasco | 3 | 3.7 |
| Trinidad | 3 | 3.7 |
| Yaguajay | 7 | 8.5 |
| Total | 82 | 100.0 |

La mayor cantidad de casos estudiados experimentaron valores de linfocitos CD4+ que oscilaron entre 200 y 499 células/ μ L (52.4%) (*cuadro IV*).

El rango de valores experimentados por la carga viral osciló desde 55 hasta 1,200,000, siendo su media igual a 70,580.74 con una desviación estándar igual a 182,714.6. Dada la existencia de valores extremos se determinó su mediana, la cual resultó ser igual a 5,050. Para los valores de CD4, el rango de variación fue desde 3 hasta 1,131, con media de 323.50, mediana de 393.54 y desviación estándar igual a 232.296. La carga viral mostró mayor grado de variabilidad en relación a los CD4 (*cuadro V*).

Cuadro II. Distribución de pacientes según variables demográficas.

| Variables sociodemográficas | | n | % |
|-----------------------------|--------------|----|------|
| Forma de contacto | Homobisexual | 51 | 62.2 |
| | Heterosexual | 31 | 37.8 |
| Orientación sexual | Homobisexual | 53 | 64.6 |
| | Heterosexual | 29 | 35.4 |
| Sexo | Femenino | 23 | 28.0 |
| | Masculino | 59 | 72.0 |

Cuadro III. Estadísticos descriptivos correspondientes a la edad al momento del diagnóstico.

| Sexo | Edad al momento del diagnóstico | | | |
|-----------|---------------------------------|--------|-------|---------------------|
| | Mínimo | Máximo | Media | Desviación estándar |
| Femenino | 14 | 50 | 25.91 | 8.26 |
| Masculino | 18 | 51 | 28.46 | 7.09 |
| Total | 14 | 51 | 27.73 | 7.485 |

Cuadro IV. Distribución de los niveles de linfocitos CD4+.

| CD4 | n | % |
|------------|----|-------|
| < 200 | 14 | 17.1 |
| [200-499] | 43 | 52.4 |
| \geq 500 | 25 | 30.5 |
| Total | 82 | 100.0 |

Sobre la base de la evidencia empírica, las variables LnCV y CD4 se correlacionan negativamente ($r = -0.42$ $p = 0.001$), lo que desde la modelación exponencial (*cuadro VI*) significa que debe esperarse que los niveles medios del logaritmo neperiano de la carga viral tiendan a aumentar linealmente en la medida que los valores de los CD4 disminuyan ($p < 0.005$).

Discusión

Hasta fines de 2008 existían en el país 10,454 personas seropositivas al VIH; 3,910 han enfermado de SIDA y 1,847 han fallecido; de éstos, 1,721 murieron debido al SIDA y 126 por otras causas. En la provincia de Sancti-Spíritus existen 287 casos; de ellos han fallecido 92. El VIH-SIDA en una situación de salud que a nivel mundial, nacional y local requiere análisis periódicos de la misma e implementación de guías para su manejo.¹¹⁻¹⁸

La mayor prevalencia de pacientes en nuestra provincia radica en el municipio cabecera, dado el gran núcleo poblacional que aquí se asienta, el nivel cultural presente comparado con zonas agrícolas y el gran afluente de turismo internacional (*cuadro I*).

El *cuadro II* muestra la distribución de los pacientes según la forma de contacto sexual, la cual se definió como la forma sexual en la cual se infectó y la orientación sexual propia de la persona. La mayor

frecuencia la mostraron pacientes homobisexuales, los cuales presentan orientaciones sexuales diferentes de la heterosexual (homosexual, transexual, bisexual, travesti) y la mayor parte de los mismos son hombres que tienen sexo con hombres (HSH), lo cual coincide con lo publicado en la literatura mundial.¹⁹⁻²⁵ Además, nuestro estudio concluyó que el mayor porcentaje de personas que viven con VIH son del sexo masculino, coincidiendo también con reportes nacionales y mundiales.^{8-10,26}

Los pacientes del grupo de estudio tuvieron edades que oscilaron entre 14 y 51 años al momento del diagnóstico (promedio de 27.7 años). Las mujeres tuvieron una edad promedio ligeramente inferior (25.9 años) a la registrada en los hombres (28.4 años) (*cuadro III*).

El hecho observado relativo a que 52.4% de los pacientes tuviesen valores de linfocitos CD4+ entre 200 y 499 células/ μ L, indica el compromiso inmunológico que presentan los mismos a pesar de estar cubiertos con antirretrovirales (*cuadro IV*).

Dada la existencia de patrones de distribución de frecuencias asimétricos con corrimiento hacia la derecha, se determinó la mediana en ambas variables como valor indicativo de referencia del centro de dichos conjuntos de datos. Para la carga viral fue de 5,050, en tanto para los CD4+ su valor es 323.50, representándose en ambos casos, con

Cuadro V. Estadísticos descriptivos correspondientes a la determinación de carga viral y CD4+.

| Variable | Mínimo | Máximo | Mediana | Media | Desviación estándar | Coefficiente de variación |
|-------------|--------|-----------|---------|-----------|---------------------|---------------------------|
| Carga viral | 55 | 1'200,000 | 5,050 | 70,580.74 | 182,714.6 | 2.58 |
| CD4+ | 3 | 1,131 | 323.50 | 393.54 | 232.296 | 0.59 |

Cuadro VI. Coeficientes del modelo exponencial.

| Modelo | Coeficientes no estandarizados | | t Student | p | Intervalo de confianza al 95% | |
|------------|--------------------------------|--|-----------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Intercepto | 10.554 | | 19.514 | 0.000 | 9.478 | 11.630 |
| CD4 | -0.005 | | -4.180 | 0.000 | -0.007 | -0.003 |

Variable dependiente: CV

más objetividad el centro del conjunto de datos en relación con la media de ambos (*cuadro V*).

El *cuadro VI* refleja el comportamiento de la variable LnCV según los niveles de linfocitos CD4+, exteriorizándose un descenso en los valores medios de la LnCV en la medida que aumentan los valores de linfocitos CD4+, lo cual, sobre la base de la evidencia muestral, significa que entre ambas variables existe un patrón de asociación que muestra que una tendencia en el aumento en los niveles de linfocitos CD4+ conlleva a una disminución en los valores medios de LnCV. Estos resultados coinciden con lo reportado en la literatura, cuyo valor es innegable para el tratamiento con terapia antirretroviral. Se recomienda iniciar la terapia ante cifras entre 200 y 500, lo que convierte a estas dos variables de laboratorio en armas para el enfrentamiento a esta pandemia.²⁶⁻⁴¹

En tal sentido, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para valorar la fuerza de la asociación lineal entre ambas variables. Dicho coeficiente arrojó un valor igual a -0.42 con un valor $p = 0.000$, lo cual indica, sobre la base de la evidencia muestral, una fuerte asociación lineal negativa entre ambas variables.

Conclusiones

1. Los niveles de linfocitos CD4+ se correlacionan inversamente con la carga viral.
2. La mayor cantidad de casos de nuestro estudio correspondió al sexo masculino.
3. Sancti-Spíritus, Cabaiguán y Fomento son los municipios de mayor incidencia.
4. La forma de contacto y orientación sexual predominante fue la homobisexual.
5. Los adolescentes y jóvenes son los más expuestos a la epidemia.

Referencias

1. Kamps B, Hoffmann C. Introduction. In: Kamps B. HIV Medicine 2006. Paris: Flying Publisher; 2006. Disponible en: <http://www.HIVMedicine.comeine.comw.HIVMedicine.com>

2. Haddad A, Reyes-Terán G. Pathogenesis of HIV-1 Infection. In: HIV Medicine 2003. Paris: Flying Publisher; 2003. p. 9-10.
3. Picker L. Immunopathogenesis of acute AIDS virus infection. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 399-405.
4. Paranjape R. Immunopathogenesis of HIV infection. *Indian J Med Res.* 2005; 121: 240-255.
5. De Arazoza H, Lounes R, Pérez J, Hoang T. What percentage of the Cuban HIV-AIDS Epidemic is known? *Rev Cub Med Trop* 2003; 55 (1): 30-37.
6. Pérez J, Torres R, Joanes J, de Arazoza H. AIDS and HIV infection. *Ecomed* 1993; 1-9.
7. Terry Molinert H, Galbán Swanson JM. Comprehensive care and the sanatoria: Cuba's response to HIV/AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1995; 6 (1): 33-41.
8. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA: Resumen de orientación. 2006. Disponible en: <http://gsdl.sld.cu/collect/sida/index/assoc/HASHd520.dir/doc.pdf>
9. Hojas de Datos Epidemiológicos ONUSIDA/OMS · United for Children. Estadísticas por países. UNICEF. GlobalHealthFacts.org. 2008. Disponible en: <http://www.sld.cu/servicios/sida/temas.php?idv=2240>
10. World AIDS Day: Cuba with the Lowest HIV-Aids Rate in the Caribbean. 2008. Disponible en: <http://www.cubanow.net/pages/loader.php?sec=18&t=2&item=5931-30k>
11. Pérez J, Pérez D, Gonzalez I, Diaz M, Orta M, Aragones C, Joanes J, Santin M, Lantero M, Torres R, Gonzalez A, Alvarez A: Approaches to the management of HIV/AIDS in Cuba. Perspectives and management in antiretroviral treatment. Geneva: World Health Organization; 2004.
12. de Arazoza H, Joanes J, Lounes R, Legeai C, Cléménçon S, Pérez J, Auvert B. The HIV/AIDS epidemic in Cuba: description and tentative explanation of its low HIV prevalence. *BMC Infectious Diseases* 2007; 7: 130.
13. Granich R, Jacobs B, Mermin J, Pont A. Cuba's National AIDS Program. The first decade. *WJM* 1995; 163 (2).
14. UK National Guidelines for HIV Testing 2008. Disponible en: <http://www.iusti.org/regions/Europe/HIV%20Testing%20Guideline%2011.11.08.pdf>
15. Inciardi JA, Syvertsen JL, Surratt HL: HIV/AIDS in the Caribbean Basin. *AIDS Care* 2005; 17 (suppl 1): S9-25.
16. WHO: World Health Organization: Cuba. Accessed: March 11, 2009. Disponible en: <http://www.who.int/countries/cub/en/>
17. AIDS epidemic update. UNAIDS-WHO; December 2005.
18. Report on the global AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2006.
19. Baral S, Sifakis F, Cleghorn F, Beyrer C. Elevated risk for HIV infection among men who have sex with men in Low and Middle-Income Countries 2000-2006: A systematic review. *December 2007*; 4 (12): 339. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.govpicrender.fcgi?artid=2100144&blobtype=pdf>
20. HIV prevalence, unrecognized infection, and HIV testing among men who have sex with men—five U.S. cities, June 2004–April 2005. *Morb Mortal Wkly* 2005; 54 (24): 597-601.
21. Dougan S, Elford J, Rice B, Brown AE, Sinka K et al. Epidemiology of HIV among black and minority ethnic men who have sex with men in England and Wales. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 345-350.
22. Bautista CT, Sanchez JL, Montano SM, Laguna-Torres VA, Lama JR et al. Seroprevalence and risk factors for HIV-1 infection among South American men who have sex with men. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 498-504.
23. HIV/AIDS Surveillance in Europe: Mid-year report 2005. European Commission. Saint-Maurice, France. 2006; Report 72: 21-35. Disponible en: http://www.eurohiv.org/reports/index_reports_eng.htm

24. Wade AS, Kane CT, Diallo PA, Diop AK et al. HIV infection and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Senegal. *AIDS* 2005; 19: 2133–2140.
25. Van Griensven F. Men who have sex with men and their HIV epidemics in Africa. *AIDS* 2007; 21: 1361–1362.
26. Carpio E, López V, Fardales V, Benítez I. Oral manifestations of HIV infection in adult patients from the province of Sancti Spiritus, Cuba. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 126–131.
27. Saag Ms, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME, Jacobsen DM, Shaw GM, Richman DD, Volberding. HIV viral load markers in clinical practice. *Nature Medicine* 1996; 2 (6).
28. Muchnik G, Bouzas M, Zala C. Carga viral. Su significado e implicancias en el tratamiento y seguimiento del paciente con HIV. *Revista CADIME* 1998: 20–40.
29. Saag Michael S. Use of virologic markers in clinical practice. *J AIDS Human Retrovirol* 1997; 16 (suppl 1): S3–S13.
30. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and cd4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334: 426–431.
31. Stöhr W, Dunn DT, Porter K et al. On behalf of the UK CHIC Study. CD4 cell count and initiation of antiretroviral therapy: trends in seven UK centres, 1997–2003. *HIV Medicine* 2007; 8: 135–141.
32. Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 < 200 cells/ μ L) with HIV infection. *HIV Medicine* 2004; 5: 93–98.
33. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355 (22).
34. Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir D. Intensive Care of Patients with HIV Infection. *N Engl J Med* 2006; 355: 173–181.
35. Artículo de gTt-VIH. Los cambios inmunológicos en parejas expuestas no infectadas de personas con VIH se correlacionan con la carga viral. 2007. Disponible en: <http://gtt-vih.org/send2513>
36. Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SC. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med* 2008; 358: 1590–1602.
37. Kitahata MM et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360: 1815–1826.
38. Sax PE, Baden LR. When to start antiretroviral therapy—ready when you are? *N Engl J Med* 2009; 360: 1897–1899.
39. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001; 286(20):2560–2567.
40. O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, Simberkoff MS, Hamilton JD. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. *Ann Intern Med* 1997; 126:939–945.
41. Li T, Tubiana R, Katlama C, Calvez C, Mohand H, Autran B. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *The Lancet*, Volume 351, Issue 9117, 1682–1686.