

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION ESTATAL EN NUEVO LEON



CARGA VIRAL Y CD4

¿EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE GENERO?

EXPERIENCIA EN LA UMAE 25

TESIS

PARA EL GRADO DE ESPECIALISTA

EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. MANUEL JOSE RIVERA CHAVEZ

ASESORES DE TESIS:

DR. CARLOS ALBERTO VAZQUEZ MARTINEZ

DR. JOSE MARCELINO CHAVEZ GARCIA

MONTERREY, NUEVO LEON

2005

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI
UASLP**

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Delegación Estatal en Nuevo León**

**UMAE Hospital de Especialidades 25
Centro Médico Noreste, Monterrey, Nuevo León
Departamento de Educación e Investigación en Salud.**

**Carga Viral y CD4
¿Existen diferencias entre Genero?
Experiencia en la UMAE 25**

Tesis para el Grado de Especialista en Medicina Interna

Investigador Principal:

Dr. Manuel José Rivera Chávez.

Asesores de Tesis:

Dr. Carlos Alberto Vázquez Martínez.

Dr. José Marcelino Chávez García.

Monterrey Nuevo León 2005.



Dr. Salvador B. Valdovinos Chávez
Director de Educación e Investigación en Salud

Dra. Rosa Ma. Elizondo Zapién
Jefe de División de Educación en Salud

Dr. Carlos Alberto Vázquez Martínez
Jefe de División de Investigación en Salud

Dr. José Marcelino Chávez García.
Medico Internista Departamento de Infectologia

Dr. Manuel José Rivera Chávez.
Residente Medicina Interna

**No te des por vencido,
ni aun vencido;
no te sientas esclavo,
ni aun esclavo;
trémulo de pavor,
yérguete bravo
y arremete feroz ya mal herido.**

**Ten el tesón del clavo enmohecido,
que ya viejo y ruin vuelve a ser clavo;
no la cobarde intrepidez del pavo
que amaina su plumaje al primer ruido.**

**Procede como Dios que nunca llora,
o como Lucifer que nunca reza,
o como el robledal cuya grandeza,
Necesita del agua y no la implora**

**¡Que muerda y vocifere vengadora ,
Ya rodando en el polvo, tu cabeza!**

Alma Fuerte.

Dios: Gracias por parecerte bien.

Noemí: Te amo, sin ti todo esto imposible.

Mamá: Gracias por estar siempre.

José, Nena, EK: Los mejores.

Papá: Regreso con el escudo.

INDICE

- I. INTRODUCCION.
- II. ANTECEDENTES.
- III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.
- IV. JUSTIFICACION.
- V. OBJETIVO.
- VI. HIPOTESIS.
- VII. MATERIAL Y METODOS.
- VIII. VARIABLES DEL ESTUDIO.
- IX. RESULTADOS.
- X. CONCLUSIONES.
- XI. BIBLIOGRAFIA.
- XII. ANEXOS.

I INTRODUCCIÓN

A partir de estudios desarrollados en varones blancos homosexuales (1) – que analizaron la cantidad de copias de ARN viral del VIH 1 y linfocitos CD4+ en plasma - fueron realizadas las guías de tratamiento para inicio de terapia antiretroviral (2,3).

Posteriormente estas guías se complementaron con un estudio en hombres afro americanos usuarios de drogas intravenosas (4), el cual demostró una fuerte asociación entre carga viral, linfocitos CD4+ y progresión de la enfermedad.

Otros estudios posteriores mostraron similitudes (5,6).

Existen estudios comparativos entre sexos, de niveles de carga viral de VIH, CD4+ y forma de presentación de la enfermedad pero son escasos. (7,8)

Algunos autores han reportado un nivel significativamente menor de carga viral (CV) en mujeres cuando la cantidad de CD4+ es similar al de los hombres, sin embargo es posible que en las mujeres el VIH progrese con niveles virales mas bajos que en los hombres (9) y quizás se relaciona con un riesgo de avance de la enfermedad diferente entre hombres y mujeres (1, 10, 11).

Actualmente en la práctica medica, se miden los niveles de VIH y se realiza un recuento de células CD4+. La interpretación de estos datos basados en las guías de tratamiento vigentes (Anexo 1 y 2) permite tomar la decisión de inicio de tratamiento, sin tomar en cuenta las diferencias que existen entre los géneros.

II ANTECEDENTES

El término inmunidad tiene su origen en un vocablo romano. Significa *privilegio de exención* o '*estar libre*'. Hace referencia a la capacidad que poseen los seres vivos de no sufrir continuamente las enfermedades que ocasionan la agresión de los microorganismos. (12)

En 1983, Montagnier aísla un retrovirus que denomina LAV a partir de un ganglio linfático de un paciente que presentaba una linfadenopatía persistente generalizada. En 1984 Gallo descubrió otro retrovirus que denominaron linfotrópico humano de células T y al que correspondía el numeral III (HTLV-III). Posteriormente se comprobó que ambos virus eran en realidad el mismo e internacionalmente se acordó denominarlo virus de la inmunodeficiencia humana 1 o VIH-1.

En 1986 se descubre el VIH-2. (13)

La infección por VIH + causa una Inmunodeficiencia por déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo de subpoblación de linfocitos CD4. La molécula CD4 es el principal receptor del HIV-1 y HIV-2. Este Virus necesita de 2 correceptores para fusionarse y penetrar eficazmente las células diana CCR5 y CXCR4 (13)

A partir de su ARN, mediante su Transcriptasa Inversa (TI) cataliza el ADN de sí mismo. Pero en su replicación comete errores genéticos. Los cuales provocan la aparición de mutaciones. (13)

Los exámenes de carga viral pueden ofrecer importante información sobre la situación de la enfermedad en las personas infectadas con el VIH. Estos exámenes miden la cantidad de ARN viral del VIH. A través de la medición de la carga viral podemos saber lo activo que está el virus. El uso combinado de los resultados de la carga viral y el recuento de células CD4+ nos pueden ayudar a tener una idea más clara con respecto a en qué etapa de la enfermedad del VIH se encuentra la persona, y ayuda a desarrollar estrategias de tratamiento personalizadas, de acuerdo al individuo. Una buena manera de ver estos exámenes es la siguiente:

Mientras por una parte el recuento de células CD4+ otorga una medida sobre la salud inmunológica.

Por otra parte la carga viral ofrece una medida sobre lo activo que está el virus. (14,15)

En este momento existen tres tipos de examen para medir la carga viral:

Q-PCR (a veces llamado "PCR" o Amplicore).

bdNA (a veces llamado Quantiplex).

NASBA (sigla en inglés para amplificación de secuencias del ácido nucleico) fabricada por Organon Teknika.

En EE.UU. el Q-PCR es el examen que ha sido aprobado por el Gobierno Federal de EE.UU., en México y específicamente en la UMAE 25 de la ciudad de Monterrey Nuevo León México, el examen de carga viral más empleado es el Q-PCR.

Los tres exámenes parten tomando una muestra de sangre y luego calculan el número de partículas virales presentes en ésta.

En general; el Q-PCR es el examen con mayor sensibilidad y puede detectar bajos niveles de virus en la sangre Sensibilidad del 98.5% y especificidad del 90%; el bDNA, en cambio, ha demostrado ser más preciso cuando se trata de detectar altos niveles de virus, el NASBA mide también pequeñas cargas virales. Es importante realizar el mismo tipo de examen de carga viral en cada oportunidad para llevar la cuenta de una manera más precisa en cuanto a los cambios en la carga viral. (13,14)

Los linfocitos T tienen diversas funciones. Algunos interactúan con las células B y los fagocitos mononucleares denominándose entonces células T colaboradoras (células Th, de helper); otras destruyen células infectadas por agentes intracelulares y se denominan células T citotóxicas (Tc). Las células T TCR-2 se agrupan a su vez en dos subpoblaciones diferentes: Las que poseen el marcador CD4 que actúan como colaboradoras e inductoras de la respuesta inmune (Th) y las que poseen el marcador CD8 que tienen una función principalmente citotóxica (Tc). Según expresen o no el marcador se suelen referir con los símbolos + o - a continuación del número de CD asignado (Vgr. CD4+ ó CD4-). Las células T CD4+ reconocen Antígenos específicos asociados con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) clase II. (2)

Estudio A.L.I.V.E.

Presentado en la Conferencia Mundial del SIDA, en Ginebra, Suiza, en 1998. Publicado en la revista *The Lancet*. En él se recolectaron y almacenaron las muestras de sangre de 527 participantes desde el final de los años 80 y fueron comparadas con 285 muestras de sangre recogidas al menos tres años más tarde.

Examinaron los niveles de VIH y los recuentos de células CD4+ en ambos momentos (16).

En este estudio surgieron diferencias basadas en el sexo.

Las mujeres en este estudio tenían niveles de VIH entre un 38 y un 65% más bajos que los observados en los hombres con similares recuentos de células CD4+.

En general, los niveles de VIH en las mujeres correspondían a la mitad de los niveles de VIH en los hombres (16).

Estudiaron la carga viral en conjunto con los recuentos de células CD4+ (de 0 a 200, entre 200 y 499 y superior a 500). Una vez más, la carga viral fue consistentemente menor en las mujeres que en los hombres en una relación cruzada con el recuento de las células CD4+ por grupos. Los resultados del estudio A.L.I.V.E., sugieren que las mujeres parecen avanzar a la etapa SIDA con aproximadamente la mitad de la carga viral de los hombres (16, 17,18).

Estudio WIHS/MACS

Presentado en la Conferencia sobre Retrovirus y Enfermedades Oportunistas, éste comparo los niveles virales y el recuento de células CD4+ entre los hombres y las mujeres.

En este estudio se recolectaron muestras de sangre de 1,511 hombres VIH positivos inscritos en él, almacenadas entre 1984 y 1985, fueron comparadas con las muestras de sangre obtenidas de 1.262 mujeres VIH positivas entre 1994 y 1995, inscritas en el WIHS. Cuando las muestras de sangre fueron recogidas, ninguna de estas personas estaba siguiendo terapias contra el VIH. (15,17).

También surgieron las diferencias en la carga viral entre hombres y mujeres al igual que en el estudio ALIVE. Los niveles de VIH no fueron diferentes entre los hombres y las mujeres con recuentos de células CD4+ bajo las 200 copias de virus de VIH.

Sin embargo, las mujeres cuyo recuento de células CD4+ estaba entre las 200 células y las 500 células, tuvieron cargas virales un 40% inferior comparada con la de los hombres con el mismo recuento de células CD4+.

En los casos con recuentos de células CD4+ sobre las 500 células, los niveles virales fueron un 24% más bajo en las mujeres que en los hombres. Así, de acuerdo a la comparación WIHS/MACS, la carga viral en las mujeres en general fue un 20% inferior al de los hombres (16, 17,18).

Los investigadores llegaron a la conclusión que la carga viral en las mujeres es menor que en los hombres, pero sólo en los casos en que el recuento de células CD4+ es superior a 200 células.

Ellos sugieren que los exámenes de carga viral, particularmente cuando son utilizados como un punto de partida para comenzar una terapia contra el VIH, podrían requerir ciertos ajustes de acuerdo al sexo para dar cuenta de esta diferencia (19).

Se han propuesto varias explicaciones, incluyendo diferentes dinámicas biológicas del virus en hombres y mujeres, diferencias en el comportamiento que puede influir en la carga viral, como también diferencias hormonales (13).

De este modo, el impacto real de estos descubrimientos, si es que pueden ser confirmados más adelante en estudios futuros es, cómo afectan a las mujeres con recuentos de células CD4+ entre 200 células y 500 células, haciendo que las decisiones sobre tratamiento sean basadas en la carga viral.

De acuerdo con las directrices federales de EE.UU. para comenzar y cambiar la terapia.

1.- Se debe ofrecer la terapia a cualquier adulto VIH positivo que no tenga síntomas y cuyo recuento de células CD4+ sea menor que 200. Esta recomendación es independientemente de la carga viral del VIH. (10) (Anexos 1 y 2)

Sin embargo, la decisión para comenzar el tratamiento todavía deberá tomar en consideración otros factores, como las tendencias en los recuentos de células CD4+ y en la carga viral, como también la disposición y deseo de los pacientes para comenzar la terapia. Sin embargo, tampoco existen datos que sugieran que a los pacientes les irá menos bien si esperan hasta tener umbrales posteriores. Existe evidencia de que esperar hasta que las células CD4+ hayan caído a menos de 200 es perjudicial debido al riesgo que existe de contraer enfermedades oportunistas en este nivel.

2.- Los niveles de VIH sobre las 100.000 copias/ml son utilizados como un factor para apoyar la decisión de comenzar la terapia de acuerdo al recuento de células CD4+, y también como un factor para comenzar la terapia independientemente del recuento de células CD4+ (10).

Una de las posibilidades es una terapia agresiva contra el VIH que pueda sustentarse sobre la única base del recuento de células CD4+ (10, 14,15).

Por otra parte, una posibilidad más conservadora podría indicar que el comienzo del tratamiento se puede posponer hasta que los niveles de VIH alcancen las 100.000 copias/ml o hasta que el recuento de células CD4+ haya disminuido considerablemente (12,16). Según esta propuesta, y tomando en consideración el buen estado de salud de la persona, la

terapia se puede postergar mientras el recuento de células CD4+ se haya mantenido estable en varios exámenes y la carga viral se mantenga en niveles inferiores al umbral de las 100.000 copias/ml. Esta es una situación que se podría mantener estable durante años, como también podría cambiar rápidamente en cuestión de algunos meses.

De acuerdo con estudios como el ALIVE y el WIHS/MACS, una mujer con un recuento de células CD4+ de 475 y una carga viral de 60.000 copias/ml corre básicamente el mismo riesgo de progresión de la enfermedad que un hombre con un recuento de células CD4+ similar y con una carga viral de 100.000 copias/ml.

Por lo tanto, la interpretación conservadora de las directrices Federales de acuerdo a como se están llevando a cabo, apoyaría al hombre para comenzar su terapia contra el VIH.

En cambio a la mujer, por otro lado, de acuerdo a las actuales recomendaciones, se apoyaría su decisión de esperar y no comenzar la terapia, cuando de hecho ella está corriendo quizás el mismo riesgo de progresión de la enfermedad que el hombre en este caso.

Del mismo modo como ocurre cuando se comienza la terapia contra el VIH, la decisión de cambiar los tratamientos está basada en diversos factores. Entre otros están las mediciones de la carga viral del VIH en dos oportunidades separadas, el recuento de células CD4+, la tolerancia y la adherencia al régimen actual, y la salud en general.

Se piensa que a través de la supresión de la carga viral bajo los niveles detectables por un tiempo tan largo como sea posible es la forma de alcanzar la meta del tratamiento contra el VIH— es decir, mejorar la duración y la calidad de la vida de las personas que viven con el VIH—preservando, al mismo tiempo, la función inmunológica. Una vez más, la idea de un tratamiento agresivo contra el VIH sostiene el cambio de la terapia cuando los niveles de carga viral se mantienen consistentemente dentro de los rangos detectables (al menos en dos exámenes consecutivos). En la práctica, sin embargo, el nivel de detectabilidad o el aumento de la carga viral son considerados en conjunto con la observación detallada del número de opciones de tratamiento que han dejado de funcionar en un paciente. Cuando las personas tienen bajos niveles virales (por ejemplo: entre 100 y 50.000 copias / ml) el médico puede elegir entre continuar con la misma terapia u observar los cambios en la carga viral, los recuentos de células CD4+ y el estado de salud en general, en vez de cambiar la terapia inmediatamente.

Hasta el momento, el comité que decide sobre las directrices a seguir en cuanto a los tratamientos, no ha resuelto ninguna recomendación para un estándar diferente para el caso de la terapia que las mujeres con VIH deberían seguir.

Más recientemente la revista *Clinical Infectious Diseases* publicó una revisión epidemiológica de la Universidad de California en San Francisco, EE UU.

Después de hacer una búsqueda en la base de datos de MEDLINE se encontraron 13 estudios con personas VIH+, 9 de ellos transversales y 4 longitudinales. (22)

El propósito del Estudio fue evaluar si las mujeres presentaban CV más bajas que los hombres a similares estadios de la infección.

La información fue de 6.702 hombres y 3.894 mujeres VIH+.

Siete de los estudios transversales mostraron que las mujeres tenían aproximadamente 2 veces menos CV que los hombres tras haber controlado el nivel de CD4.

En los cuatro estudios longitudinales tales diferencias a la baja para las mujeres oscilaron entre las 2 y 6 veces, incluso tras haber controlado el tiempo transcurrido tras la

seroconversión y otros posibles factores de confusión como edad, raza o modo de transmisión del VIH.

En dos de los estudios, persistieron diferencias a lo largo de varios años, reduciéndose con el tiempo. (22)

III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde los primeros reportes de Pierr Louc Montagnier y Gallo en la década de los 80as, la dinámica de descubrimientos en la infección causada por el VIH ha sido una carrera contra el tiempo.

Los primeros reportes de la enfermedad y sobre su tratamiento se hicieron al inicio en grupos específicos de la población, no tomándose en cuenta diferencias de género. (1, 2, 3,4).

Posteriormente algunos estudios reportaron diferencias entre cargas virales, cuenta de CD4 y presentación clínica de la enfermedad entre géneros. (9, 16, 17,18)

Actualmente ante estos estudios, interrogantes como

- 1) ¿Existen diferencias en la progresión de la enfermedad entre géneros?
- 2) ¿Las mujeres progresan a etapa de SIDA a cargas virales mas bajas?
- 3) ¿Cuanto es más bajo?

No están claras aun.

En la Unidad Médica de Alta Especialización 25 (UMAЕ 25) la población de pacientes con diagnostico de VIH – SIDA que es atendida es de 600 casos por mes con tres pacientes de nuevo Diagnostico cada semana en promedio (23).

El 40% de esta población de pacientes corresponde a mujeres y de estas el 80% se encuentra entre la 2ª y 4ª década de la vida (23).

Los lineamientos actuales de tratamiento no hacen diferencias entre genero pero si son consistentes en cuanto a recomendar tratamiento cuando existen cargas virales y linfocitos CD4+ en rangos específicos. (10, 17,18)

El mejor momento de inicio de tratamiento es la oportunidad que tienen los pacientes para evitar desarrollo de la etapa SIDA y se han reportado estudios donde mujeres progresan a SIDA con cargas virales de hasta un 40% menos que los hombres (22,17).

¿Presentan las mujeres cargas virales más bajas que los hombres con CD4+ entre 200 a 500 células?

IV JUSTIFICACION

La enfermedad causada por el VIH es una de las pandemias actuales que más vidas cobra cada año, existen estudios pronósticos que confirman que al ritmo actual de casos nuevos, la prevalencia de esta enfermedad en el año 2050 será de 8,900 millones habitantes infectados, 278 millones muertos por la enfermedad. (20,21).

51% serán mujeres entre la 2ª y 4ª década de la vida (20,21).

Para el año 2050 existirán 40 millones de huérfanos solo en África debido a madres muertas por la infección de VIH – SIDA de acuerdo a datos de la UNICEF (20).

Existen reportes en la literatura mundial en los cuales se han observado avance de enfermedad por VIH en mujeres con niveles virales más bajos que en hombres (1, 15, 16, 17,22).

Las posibles respuestas a preguntas sobre cuánto más bajos o qué significa un nivel viral más bajo, son aún poco claras.

Actualmente no existen estudios latinoamericanos que confirmen estos hallazgos y más aun no existen reportes de centros de tratamiento en México.

Consideramos que se deben realizar más estudios que comparen niveles de carga viral y niveles de CD4+ para determinar si existen diferencias entre genero, debido a que los lineamientos actuales de inicio o cambio de tratamiento no toman en cuenta estos aspectos.

Si en realidad en otros estudios se corrobora que las mujeres progresan a etapa SIDA con un 40% menos de carga viral; si esta diferencia existe y no estamos ofreciendo la posibilidad de tratamiento a mujeres con cargas virales suficientes para que progrese la enfermedad , entonces haciendo una analogía a lo que han dicho otros autores acerca del sistema inmune en una forma grafica:

“La respuesta del médico frente al VIH es correcta pero... Llega un minuto tarde. ”

V OBJETIVO

Cuantificar y comparar la carga viral en pacientes hombres y mujeres VIH positivos vírgenes a tratamiento con un recuento de CD4+ en rango de 200 a 500 células.

Objetivo Especifico:

Estimar la diferencia entre género de la correlación: Linfocitos CD4+ / Carga Viral en pacientes vírgenes a tratamiento.

VI HIPOTESIS

Hipótesis Alterna:

La carga viral es más baja en las mujeres comparadas con la de los hombres con niveles de CD4+ entre 200 a 500 células.

Hipótesis nula:

La carga viral es igual en las mujeres comparadas con la de los hombres con niveles de CD4+ entre 200 a 500 células.

VII MATERIAL Y METODOS

Tipo de Estudio:

Se llevo a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal.

Población:

Pacientes con diagnostico de VIH+ adscritos al servicio de Infectología en el periodo del 1º Enero de 2002 al 31 de Marzo de 2005, en la Unidad Medica de Alta Especialidad 25 de Monterrey Nuevo León.

Criterios de Inclusión:

- 1) Mujeres y Hombres adultos con diagnostico de VIH-SIDA, con prueba de ELISA positiva y Western Blot confirmatorio adscritos al servicio de Infectología de la UMAE 25 en el periodo del 1º de Enero de 2002 al 31 de Marzo de 2005.
- 2) Contar con carga viral y determinaciones de CD4+ previas a inicio de tratamiento.
- 3) Q PCR para determinación de carga viral.
- 4) Pacientes que tuvieran la siguiente información completa en su Expediente Clínico:
 - a). Sexo.
 - b). Edad.
 - c). Fecha de Diagnostico de VIH.
 - d). Fecha de Carga Viral.
 - e). Carga Viral total.
 - f). Logaritmo de Carga Viral.
 - g). Método de Carga Viral.
 - h). Cuenta total de CD4+.
 - i). Porcentaje de CD4+.
 - j). Fecha de Toma de CD4+.

Criterios de Exclusión:

- 1) Mujeres y hombres sin cargas virales y cuentas de CD4+.
- 2) Pruebas de carga viral elaboradas en laboratorios diferentes y/o con métodos diferentes.
- 3) Inicio previo de tratamiento retroviral.

Criterios de Eliminación:

- 1) Solo determinación de Carga viral sin determinaciones de CD4+.
- 2) Inicio de tratamiento previo a su captación por el servicio de Infectología.
- 3) La falta de alguno de los Criterios del punto 4 de los criterios de Inclusión.

Desarrollo de la investigación:

Desde el año 2000 el departamento de infectología de la UMAE 25 ha llevado un registro de todos los pacientes que ingresan a estudio y tratamiento por infección por VIH. Dentro de este departamento se lleva a cabo un Censo de Pacientes que se ha llamado NAIVES (Paciente Virgen a Terapia Retroviral).

Se revisaron todos los expedientes de pacientes mayores de 18 años VIH + vírgenes a terapia retroviral del período comprendido entre el 1° de enero de 2002 al 31 de Marzo de 2005, y que contaran con prueba confirmatoria de Western Blot.

Se incluyeron 72 pacientes que contaban con las siguientes variables:

1. Sexo.
2. Edad.
3. Fecha de Diagnostico de VIH.
4. Fecha de Carga Viral.
5. Carga Viral total.
6. Logaritmo de Carga Viral.
7. Método de Carga Viral.
8. Cuenta total de CD4+.
9. Porcentaje de CD4+.
10. Fecha de Toma de CD4+.

Con estos datos se formaron 3 grupos:

- a) Menor de 200 CD4+.
- b) Entre 200 y 500 CD4+.
- c) Mayor de 500 CD4+.

Análisis Estadístico. Se utilizó la prueba t de Students tipo heterocedastica para la comparación de los grupos, con una significancia de $p < 0.005$. Además se obtuvieron medias y desviaciones estándar del programa SPSS.

Aspectos Éticos:

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo - descriptivo, el cual no implicaba lesión de algún tipo a los pacientes ni exámenes que realizárseles, y debido a que solo se extrajo del expediente información de estudios ya realizados con anterioridad, se considera que este estudio es de **clase 0** ó **de ningún riesgo**, para los pacientes, o sus intereses, no lesiona o arremete contra su integridad bio-psico-social, de igual modo toda la información que se recabo fue empleada de una manera totalmente discrecional, como lo establecen los comités de ética internacionales.

VIII VARIABLES DEL ESTUDIO

TIPO DE VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE DE INFORMACIÓN
FECHA DE DIAGNOSTICO DE VIH	FECHA DE REALIZACION DE ESTUDIO DE WESTERN BLOOT CONFIRMATORIO	REPORTADO EN EXPEDIENTE CLINICO	NUMERICA	EXPEDIENTE CLINICO
FECHA DE CARGA VIRAL	FECHA DE REALIZACION DEL ESTUDIO DE CV	REPORTADO EN EXPEDIENTE CLINICO	NUMERICA	EXPEDIENTE CLINICO
FECHA DE CD4	FECHA DE REALIZACION DE ESTUDIO DE NUMERO DE CD4	REPORTADO EN EXPEDIENTE CLINICO	NUMERICA	EXPEDIENTE CLINICO
CARGA VIRAL	NUMERO DE COPIAS DE ARN VIRAL DEL VIH	REPORTADO POR LABORATORIO	NUMERICA	EXPEDIENTE CLINICO
LINFOCITOS CD4+	CELULAS T SUBPOBLACION CD4+	REPORTADO POR LABORATORIO	NUMERICA	EXPEDIENTE CLINICO
PORCENTAJE DE CD4	PORCENTAJE DE LA SUBPOBLACION DE LINFOCITOS CD4	REPORTADO EN EXPEDIENTE CLINICO	NUMERICA	EXPEDIENTE CLINICO
LOGARITMO DE CARGA VIRAL	CUENTA LOGARITMICA DE LA CARGA VIRAL DE VIH	REPORTADO POR LABORATORIO	NUMERICA	EXPEDIENTE CLINICO
METODO DE CARGA VIRAL	METODO EMPLEADO PARA REALIZAR CARGA VIRAL	REPORTADO POR LABORATORIO	NOMINAL	EXPEDIENTE CLINICO
EDAD	EDAD DEL PACIENTE EN AÑOS	REPORTADO EN EXPEDIENTE CLINICO	NUMERICA	EXPEDIENTE CLINICO

IX RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 1° de Enero de 2002 y el 31 de Marzo de 2005 se incluyeron 72 pacientes (54 hombres y 18 mujeres), 38 de los cuales (25 hombres y 13 mujeres) estuvieron en el grupo b (Anexos 3 y 4).

Se eligió a este grupo porque de acuerdo a los resultados de los estudios WIHS/ MACS es la población en la cual existe una diferencia no debida al azar (17).

Del subgrupo de mujeres se eliminaron 2 pacientes por no tener la fecha exacta de diagnostico de VIH.

En el subgrupo de hombres la edad promedio fue de 38.3 años (SD 9.9 años) (Anexo 5); el tiempo promedio entre el diagnóstico y la primera determinación de carga viral (CV) fue de 16.24 meses (SD 19.15) (Anexo 6); una CV promedio de 47,998.68 copias con una desviación estándar de 13,9636.65 copias (Anexo 7), tuvieron un logaritmo de CV promedio de 3.81 (SD 0.80) (Anexo 8), sus CD4+ en promedio fueron de 328.56 (SD 74.42) (Anexo 9) .

En el subgrupo de mujeres la edad promedio fue de 33.36 años (SD 7.28 años) (Anexo 5); el tiempo promedio entre el diagnóstico y la primera determinación de carga viral (CV) fue de 13.90 meses (SD 11.73) (Anexo 6); una CV promedio de 19,891.63 copias (SD 40,021.77) (Anexo 7), tuvieron un logaritmo de CV promedio 3.74 (SD 0.79) (Anexo 8) , sus CD4+ en promedio fueron de 279.27 (SD 66.51) (Anexo 9) .

Al realizar las comparaciones entre género se encontró que no había diferencia en cuanto a la edad (p de 0.10); CV (p de 0.36), Logaritmo de CV (p de 0.80); cuenta de CD4+ (p 0.06), Tiempo en meses transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera determinación de la carga viral (p de 0.65) (Anexo 10).

X DISCUSION

En la actualidad existen estudios que muestran comportamientos de diferentes enfermedades dependiente de género (25, 26, 27,28).

En relación al VIH se ha demostrado que las mujeres cursan con niveles de carga viral más baja en relación a los hombres cuando ambos tienen CD4+ similares (16, 17,22).

En este momento no hay datos que apoyen la necesidad de emplear un nivel de carga viral específico en las mujeres para determinar el inicio de terapia antiretroviral.

Esto fundamentado en que las variaciones en relación al género del nivel de CV reportadas en diferentes estudios (9,17) se observan en etapas en que los niveles de CD4+ , están preservados y en los que el tratamiento solo se indicaría si la carga viral es muy elevada.

Un punto fuerte de este trabajo es la base de datos de la cual se obtuvo la información de la población de nuestro estudio, debido a que el departamento de Infectología de la UMAE 25 se caracteriza por llevar un censo de pacientes muy detallado.

Específicamente el censo NAIVES el cual contiene información muy completa de pacientes vírgenes a tratamiento y fue pilar para nuestro estudio.

En nuestra población no encontramos diferencia en edad, tiempo en meses desde el momento del diagnóstico hasta la primera determinación de carga viral, cuenta de CD4+ totales, al comparar Hombres versus mujeres, lo que nos habla de que se trataba de una población homogénea.

En cuanto a la Carga Viral y Logaritmo de Carga Viral, encontramos que los promedios de Carga Viral en mujeres eran menores que los hombres, con una desviación muy amplia, por lo que al realizar las pruebas estadísticas no mostraron diferencia significativa.

Los resultados obtenidos en estudios como el ALIVE, WIHS/MACS los cuales tenían una población mucho mayor mostraron una diferencia significativa en la correlación CV / CD4+ menor en las mujeres, mientras que en nuestro estudio no encontramos diferencia.

Es importante señalar que al igual que nosotros, existen otros reportes de estudios en los cuales se han encontrado resultados similares a los nuestros (8, 34,35).

XI CONCLUSIONES

La evidencia actual muestra que las mujeres alcanzan supresión virológica de una manera más rápida con la terapia antiretroviral que los hombres e incluso quizás de una manera más sostenida (24), el inicio de tratamiento en el momento indicado es muy importante.

Un reporte del Institute of Medicine de EE.UU., llamado, Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? (25), muestra el impacto de las diferencias de género en las enfermedades.

Las manifestaciones del VIH dependen de la interacción entre factores del virus y del huésped. Existen muchos ejemplos de las diferencias en cuanto a respuesta inmune entre hombres y mujeres por citar algunos ejemplos es más común que las mujeres alcancen niveles indetectables en suero de virus de hepatitis C y de G ARN, esto debido quizás a diferencias en la aclaración del virus (26, 27,28). La respuesta Viroológica a la hepatitis B (28,29, 30), hepatitis A (31), y la vacunación contra sarampión despierta una respuesta inmune más vigorosa en la mujer que en el hombre.

En el caso del VIH se conocen una gama de factores que influyen en la presentación clínica y respuesta a la terapia de forma diferente en ambos géneros, entre los que se han implicado, diferencias del sistema inmune y muy posiblemente influencias hormonales (32, 33,34).

En nuestro estudio se trato de determinar si existían diferencias de carga viral entre hombres y mujeres con diagnostico de VIH+ que fueran vírgenes a tratamiento y que se encontraran con CD4+ en rangos entre 200 y 500 células, tratando de emular la características encontradas en el estudio WIHS / MACS (17,18).

Los resultados que nosotros obtuvimos mostraron, que no parece existir una diferencia estadísticamente significativa para demostrar que la carga viral es más baja en las mujeres comparadas con la de los hombres con niveles de CD4+ entre 200 a 500 células, por lo que podemos decir que las guías internacionales de tratamiento antiretroviral pueden ser aplicadas en nuestra población.

Sin embargo consideramos que es necesario realizar más estudios con un mayor numero de pacientes que demuestren si existen o no diferencias con respecto al género en la relación carga viral / CD4+, esto debido al costo ético y clínico que tendría el estar tratando a pacientes fuera de un tiempo optimo.

XII BIBLIOGRAFÍA

1. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946–54.
2. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: updated recommendations of the International AIDS Society—USA panel. *JAMA* 1997; 277: 1962–69.
3. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, 1997.
4. Vlahov D, Graham NMH, Hoover D, et al. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users: plasma viral load and CD4 cell count. *JAMA* 1998; 279: 35–40.
5. Galai N, Vlahov D, Margolick JB, Chen K, Graham NMH, Muñoz A. Changes in markers of disease progression in HIV-1 seroconverters: a comparison between cohorts of injecting drug users and homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8: 66–74.
6. Pezzoti P, Phillips AN, Dorrucchi M, et al, for the HIV Italian Seroconversion Study Group. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. *BMJ* 1996; 313: 583–86.
7. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside analogue therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter: AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virologic Study. *N Engl J Med* 1996; 335: 1091–98.
8. Bush CE, Donovan RM, Markowitz N, Baxa D, Kvale P, Saravolatz LD. Gender is not a factor in serum human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in patients with viremia. *J Clin Microbiol* 1996; 34:970–72.
9. Homayoon Farzadegan, Donald R Hoover, Jacqueline Astemborski, Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS *THE LANCET* • Vol 352 • November 7, 1998
10. Bartlett JHH 2005 Guide to Medical Care of Patients With HIV Infection. LWW Ed.2005.
11. www.hopkins-aids.edu
12. Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española 2000

13. Kasper, Dennis L; Braunwald, Eugene; Fauci, Anthony S.; Hauser, Stephen L.; Longo, Dan L.; Jameson, J. Larry, Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition, McGrawhill
14. <http://www.aidsinfo.nih.gov/>
15. <http://www.hivatis.org>
16. The A.L.I.V.E STUDY THE LANCET volume 352 number 9139, 07 November 1998
17. HIV PATHOGENESIS IN WOMEN'S INTERAGENCY HIV STUDY (WHIS) NIH GUIDE, Volume 26, Number 30, September 5, 1997.
18. MACS Study: HIV RNA Levels Predict Clinical Outcome www.niaid.nih.gov
19. www.projinf.org
20. <http://www.who.org.int/en/>
21. <http://www.guiaactual.guiasdelmundo/.org.uy/informes>
22. Monica Gandhi, Peter Bacchetti, Paolo Miotti, Thomas C. Quinn, Fulvia Veronese, and Ruth M. Greenblatt, Does Patient Sex Affect Human Immunodeficiency Virus Levels? HIV/AIDS • CID 2002;35 (1 August) • 313
23. Base de Datos del departamento de Infectología UMAE 25 Centro Medico Nacional del Noreste Instituto Mexicano del Seguro Social.
24. Moore AL, Mocroft A, Madge S, et al. Gender differences in virologic response to treatment in an HIV-positive population: a cohort study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 26:159–63.
25. Institute of Medicine. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter? 2001: <http://www.nap.edu/catalog/10028.html>.
26. Löve A, Sigurdsson JR, Stanzeit B, Briem H, Rikardsdottir H, Widell A. Characteristics of hepatitis C virus among intravenous drug users in Iceland. Am J Epidemiol 1996; 143:631–6.
27. Yamakawa Y, Sata M, Suzuki H, Noguchi S, Tanikawa K. Higher elimination rate of hepatitis C virus among women. J Viral Hepat 1996; 3:317–21.
28. Cheng PN, Chang TT, Yang MH, et al. GB virus–C/hepatitis G virus infection in a hepatitis C virus endemic village: prevalence in residents with low educational attainment and frequent recovery in females. Liver 2000; 20:222–7.

29. Hollinger F. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine, booster dose guidelines, and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989; 87:36S–40S.
30. Chiaramonte M, Majori S, Ngatchu T, et al. Two different dosages of yeast derived recombinant hepatitis B vaccines: a comparison of immunogenicity. *Vaccine* 1996; 14:135–7.
31. Chen XQ, Bu'ibu'i M, de Gast GC, van Loon AM, Nalin DR, van Hattum J. Immunogenicity of two versus three injections of inactivated hepatitis A vaccine in adults. *J Hepatol* 1997; 26:260–4.
32. Currier JS et al. Women and Power: The impact of accrual rates of women on the ability to detect gender differences in toxicity rates and response to therapy in clinical trials. In: Program and Abstracts of the VII International AIDS conference. Amsterdam, The Netherlands, 1992
33. Anastos K, Gange SJ, Lau B Weiser B, et al. Association of race and gender with HIV-1 ARN levels and immunologic progression. *J. Acquir Immune Defic Syndr.* 2000 jul 1 ; 24(3):218-26
34. Lee LM. No sex differences in improved AIDS survival in the treatment era USA 1993-1997. Program & abstracts from the 1999 National Conference on Women and HIV/AIDS October 9-12, 1999; Los Angeles, Ca Abstracts P9.
35. Manuela García de la Hera, Inmaculada Ferreros, Julia del Amo, et al. Gender differences in progression to AIDS and death from HIV seroconversion in a cohort of injecting drug users from 1986 to 2001. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:944–950.

Adult ART Table 1A. Indications for ART: DHHS Guidelines – 2004*

Clinical Category	CD4+ Count	Viral Load	Recommendation
Symptomatic (AIDS or severe symptoms)	Any Value	Any Value	Treat
Asymptomatic, AIDS	CD4+ < 200/mm ³	Any Value	Treat
Asymptomatic	CD4+ > 200/mm ³ but < 350/mm ³	Any Value	Offer treatment especially if VL is >20,000 c/mL, but controversial †
Asymptomatic	CD4+ > 350/mm ³	> 100,000 c/mL	Consider Therapy or Observe † Data inconclusive for either alternative
Asymptomatic	CD4+ > 350/mm ³	< 100,000 c/mL	Defer therapy and observe

* There are special considerations for pregnant women; consult **Pregnancy Tables 1-3**

† Patient readiness, probability of adherence, and prognosis based on CD4 count and HIV load need to be considered

Adult ART Table 1B. Indications for ART: IAS-USA Guidelines – 2004

Clinical Category	CD4+ Count	Viral Load
Symptomatic (AIDS or severe symptoms)	Treat*	—
CD4+ <200 cells/mm ³	Treat†	—
CD4+ 200–350 cells/mm ³	Consider†	Especially if CD4 count is closer to 200, VL is >50,000-100,000 c/mL, or CD4 decline is >100 cells/mm ³ /yr
CD4+ 350–500 cells/mm ³	Monitor†	Consider if VL is >100,000 c/mL or CD4 decline is >100 cells/mm ³ /yr
CD4+ >500 cells/mm ³	Monitor†	—

* Evidence from published prospective clinical trials

† Evidence from cohort studies

Anexo 3

GRUPO DE HOMBRES

PX	FECHA DE Dx	VIH	Fecha CV	Tiempo entre		LOG CV	CD4		Fecha CD4	Método CV	EDAD
				DX y CV	CV		Totales	% CD4+			
1	01-Oct-03		09 12 03	2 meses	692651	5.84	212	8.80%	09 12 03	Q- PCR	59
2	21-Ene-01		21 09 04	44 meses	19900	4.3	230	16%	21 09 04	Q- PCR	50
3	01-Ago-00		16 08 00	0 meses	4769	3.67	251	11%	16 08 00	Q- PCR	30
4	05-Jul-03		05 08 03	1 mes	2399	3.38	251	8%	05 08 03	Q PCR	42
5	01-Ago-00		30 08 00	0 meses	4674	3.66	252	13%	30 08 00	Q- PCR	29
6	05-Ene-00		05 06 03	41 meses	4245	3.63	257	22.90%	05 06 03	Q- PCR	48
7	01-Dic-99		26 07 00	7 meses	140192	5.2	259	17%	26 07 00	Q- PCR	29
8	01-Ago-00		12 05 03	33 meses	1640	3.21	266	11.10%	12 05 03	Q- PCR	35
9	01-Feb-00		28 06 00	4 meses	40000	4.6	288	19%	28 06 00	Q- PCR	29
10	01-Ago-99		28 06 00	10 meses	596	2.8	299	34%	28 06 00	Q- PCR	33
11	14-Ago-00		14 03 03	31 meses	126857	5.1	309	19.40%	14 03 03	Q- PCR	41
12	01-May-00		17 06 00	1 mes	400	2.6	320	30%	17 06 00	Q- PCR	32
13	02-Feb-02		06 02 04	24 meses	3496	3.54	320	19.50%	06 02 04	Q- PCR	49
14	01-May-00		14 06 00	1 mes	1594	3.2	324	13%	14 06 00	Q- PCR	32
15	01-Feb-00		24 02 04	48 meses	11045	4.04	326	20.4	24 02 04	Q- PCR	48
16	01-Feb-03		07 05 04	15 meses	1770	3.25	340	20.30%	07 05 04	Q- PCR	27
17	01-Nov-01		14 01 03	14 meses	18070	4.26	375	29.20%	14 01 03	Q- PCR	36
18	01-Ene-99		30 10 03	57 meses	2993	3.48	387	23.10%	30 10 03	Q- PCR	63
19	05-Sep-99		31 05 00	8 meses	7693	3.9	395	17%	31 05 00	Q- PCR	32
20	05-Ene-99		08 07 03	54 meses	83421	4.92	396	32.30%	08 07 03	Q- PCR	31
21	01-Abr-00		17 05 00	1 mes	1813	3.3	400	20%	17 05 00	Q- PCR	33
22	01-Abr-00		07 06 00	2 meses	1408	3.1	400	18%	07 06 00	Q- PCR	38
23	01-Feb-00		21 06 00	4 meses	1222	3.1	412	19%	21 06 00	Q- PCR	48
24	01-Oct-03		14 11 03	1 mes	21000	3.45	445	21.50%	14 11 03	Q- PCR	34
25	01-Mar-00		21 06 00	3 meses	6119	3.8	500	26%	21 06 00	Q- PCR	31

ABREVIATURAS:

PX: Paciente.

Dx: Diagnostico.

CV: Carga Viral.

CD4+: Linfocitos CD4+.

LOG CV: Logaritmo de Carga Viral.

Anexo 4

MUJERES

PX	FECHA DE Dx VIH	Fecha CV	Tiempo entre DX y CV	CV	LOG CV	CD4 Totales	% CD4+	Fecha CD4	Método CV	EDAD
1	05-Ene-98	28 06 00	24 meses	4491	3.7	201	24%	28 06 00	Q PCR	36
2	01-Oct-98	14 06 00	20 meses	120	2.1	204	17%	14 06 00	Q PCR	28
3	05-Ene-01	25 05 04	28 meses	17700	4.25	219	9.70%	25 05 04	Q PCR	36
4	01-Dic-99	26 07 00	7 meses	25986	4.4	226	20%	26 07 00	Q PCR	27
5	01-Jul-02	17 11 03	16 meses	138224	5.14	268	16.40%	17 11 03	Q PCR	22
6	05-Ene-99	30 08 00	7 meses	1879	3.27	282	20%	30 08 00	Q PCR	42
7	05-Ene-01	13 01 04	36 meses	10428	4.02	288	30.70%	13 01 04	Q PCR	34
8	01-Feb-00	24 05 00	3 meses	2514	3.4	300	35%	24 05 00	Q PCR	48
9	01-Ener-00	06 09 00	9 meses	6757	3.8	304	16%	06 09 00	Q PCR	28
10	01-Jun-05	02 08 00	2 meses	9457	4	380	25%	02 08 00	Q PCR	33
11	01-Feb-00	01 03 00	1 mes	1252	3.09	400	22%	2000	Q PCR	33

ABREVIATURAS:

PX: Paciente.

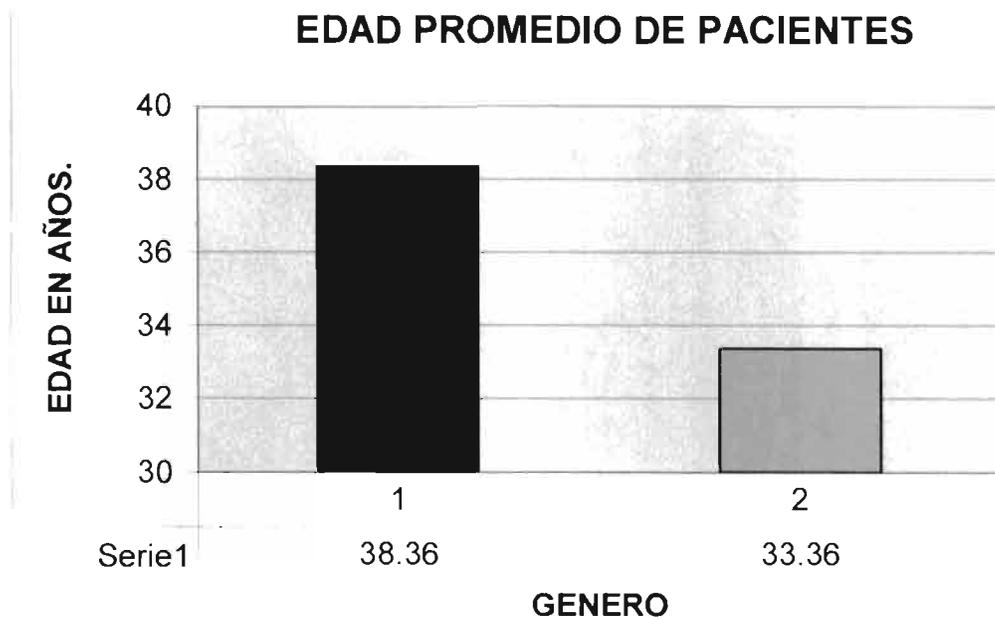
Dx: Diagnostico.

CV: Carga Viral.

CD4+: Linfocitos CD4+.

LOG CV: Logaritmo de Carga Viral.

Anexo 5

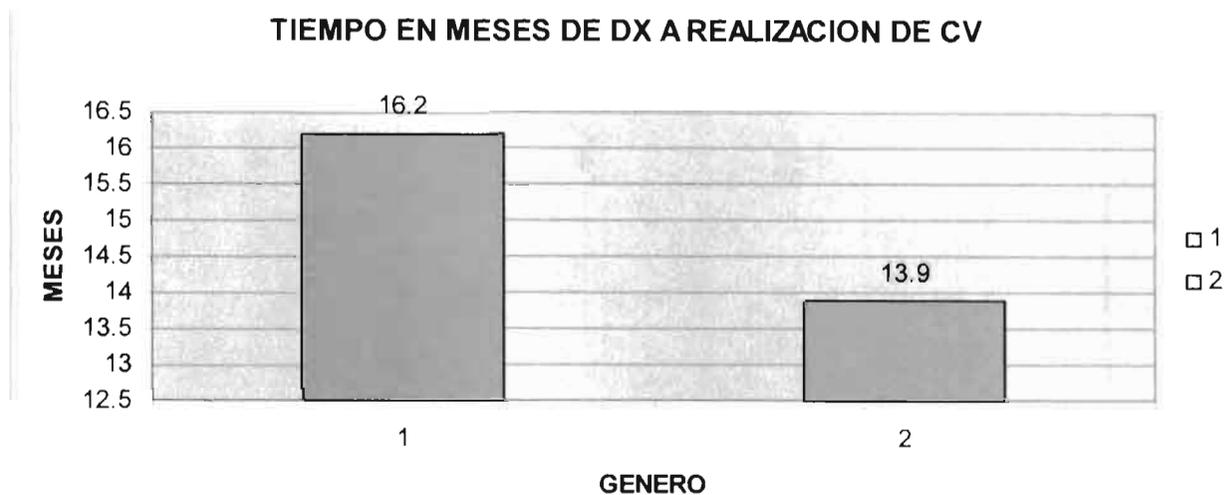


Grafica que muestra la edad promedio de Hombres (38.36 años) y Mujeres (33.36)

Mujeres: 

Hombres: 

Anexo 6



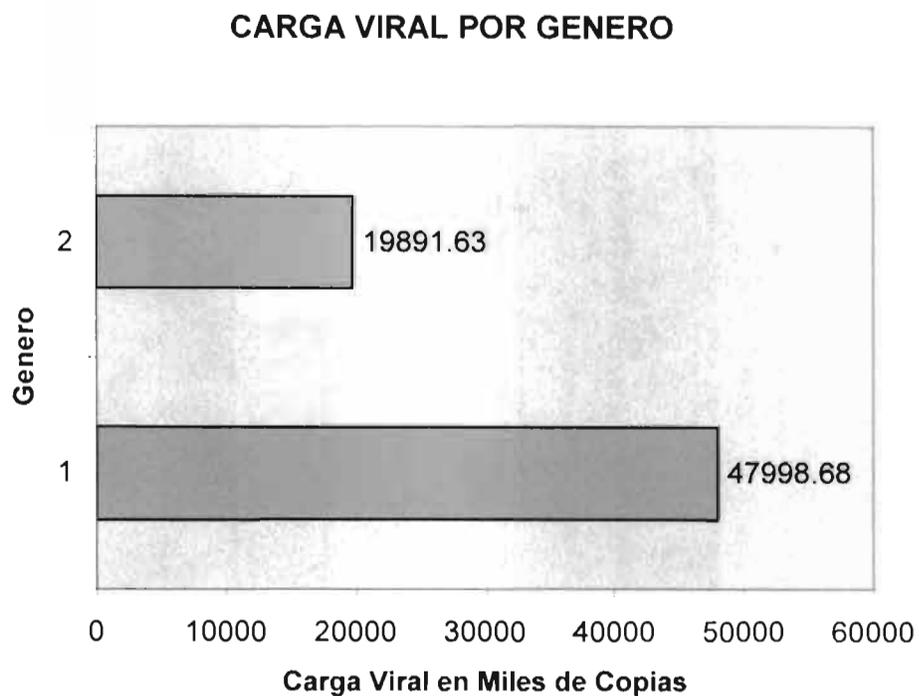
Grafica que muestra el tiempo en meses del Diagnostico de VIH +, a la realización de primera CV.

Para los Hombres fue de 16.2 meses en promedio y para las mujeres de 13.9 meses en promedio.

Mujeres: 

Hombres: 

Anexo 7



Grafica que muestra la carga Viral en promedio para hombres de 47,998.68 copias, en las mujeres el promedio fue de 19,891.63.

Mujeres:

Hombres:

Anexo 8

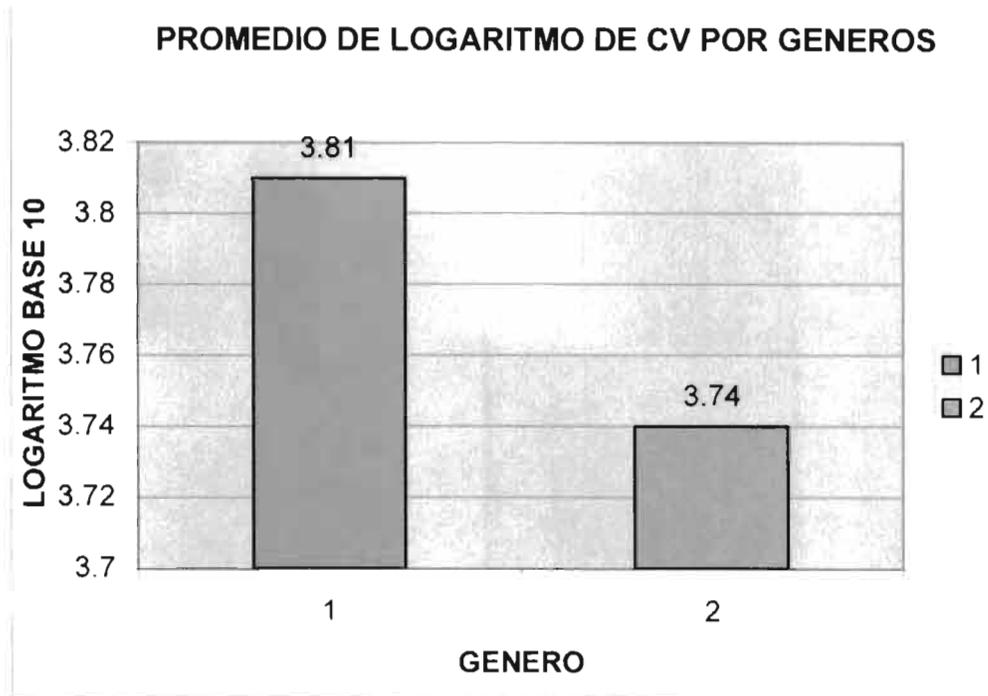


Grafico que muestra el promedio de Logaritmo de CV que fue de 3.81 para Hombres y de 3.74 para las mujeres.

Mujeres:

Hombres:

Anexo 9

PROMEDIO DE CD4 EN HOMBRES Y MUJERES

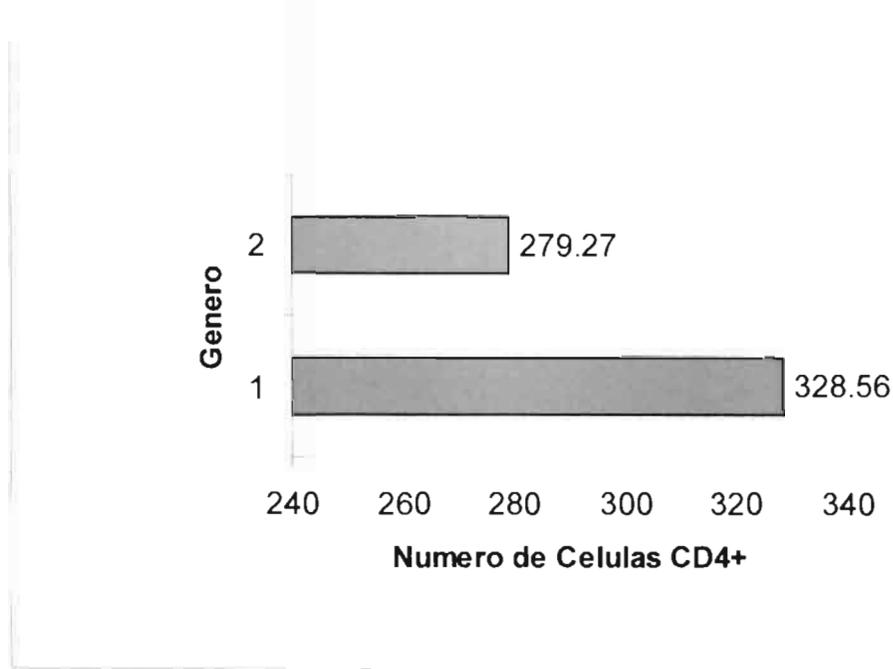


Grafico que muestra el conteo de CD4+ en promedio de Hombres y Mujeres.
Para los Hombres en promedio fue de 328.56 células mientras que para las mujeres fue de 279.27 células.

Mujeres: 

Hombres: 

Anexo 10

	Media	Desviación ST	Valor de p*	
Edad †				
Hombres	38.36	9.92	0.1035	NS
Mujeres	33.36	7.28		
Tiempo Dx-CV‡				
Hombres	16.24	19.15	0.6581	NS
Mujeres	13.90	11.73		
Carga Viral §				
Hombres	47,998.68	139,636.65	0.3626	NS
Mujeres	19,891.63	40,021.77		
Log. de CV ¶				
Hombres	3.81	0.80	0.808	NS
Mujeres	3.74	0.79		
CD4+ 				
Hombres	328.56	74.42	0.061	NS
Mujeres	279.27	66.51		

Dx-CV: Tiempo del Diagnostico de la enfermedad a realización de primera carga Viral.

Log. De CV: Logaritmo de base 10 de la Carga Viral.

CD4+: Numero de Células CD4+.

* Valor de p de acuerdo a prueba t de Students.

† Edad en años.

‡ Tiempo de Diagnostico en Meses.

§ Medido en numero de Copias del Virus con técnica Q-PCR.

¶ Logaritmo Base 10 de la Carga Viral.

|| Medido en número de Células CD4+.

