



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA

SEDE GUAYAQUIL

CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA

**“EVALUACIÓN DEL PERFIL DE INTERPRETACIÓN CLÍNICA DEL
VIH MEDIANTE EL MONITOREO DE LINFOCITOS CD8+ EN
PACIENTES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DE
GUAYAQUIL”**

Trabajo de titulación previo a la obtención del
título de Ingeniería en Biotecnología

AUTOR: ARMANDO IVÁN CASTRO BARREZUETA

TUTOR: MARÍA ALEJANDRA DE LA CRUZ MORA

Guayaquil - Ecuador

2023

**CERTIFICADO DE RESPONSABILIDAD Y AUTORÍA DEL TRABAJO DE
TITULACIÓN**

Yo, Armando Iván Castro Barrezueta con documento de identificación N° 0930294145 manifiesto que:

Soy el autor y responsable del presente trabajo; y, autorizo a que sin fines de lucro la Universidad Politécnica Salesiana pueda usar, difundir, reproducir o publicar de manera total o parcial el presente trabajo de titulación.

Guayaquil, 7 de septiembre del año 2023

Atentamente,



.....

Armando Iván Castro Barrezueta

CI: 0930294145

**CERTIFICADO DE CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR DEL TRABAJO DE
TITULACIÓN A LA UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA**

Yo, Armando Iván Castro Barrezueta con documento de identificación No. 0930294145, expreso mi voluntad y por medio del presente documento cedo a la Universidad Politécnica Salesiana la titularidad sobre los derechos patrimoniales en virtud de que soy autor del proyecto de investigación: **‘EVALUACIÓN DEL PERFIL DE INTERPRETACIÓN CLÍNICA DEL VIH MEDIANTE EL MONITOREO DE LINFOCITOS CD8+ EN PACIENTES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DE GUAYAQUIL’**, el cual ha sido desarrollado para optar por el título de: Ingeniería en Biotecnología en la Universidad Politécnica Salesiana, quedando la universidad facultada para ejercer plenamente los derechos cedidos anteriormente.

En concordancia con lo manifestado, suscribo este documento en el momento que hago la entrega del trabajo final en formato digital a la Biblioteca de la Universidad Politécnica Salesiana.

Guayaquil, 7 de septiembre del año 2023

Atentamente,



.....
Armando Iván Castro Barrezueta

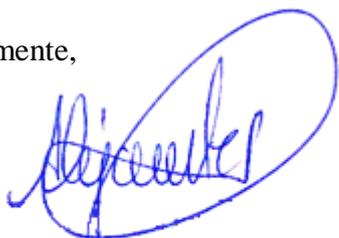
CI: 0930294145

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, María Alejandra De La Cruz Mora con documento de identificación N° 1003233689, docente de la Universidad Politécnica Salesiana, declaro que bajo mi tutoría fue desarrollado el trabajo de titulación: **“EVALUACIÓN DEL PERFIL DE INTERPRETACIÓN CLÍNICA DEL VIH MEDIANTE EL MONITOREO DE LINFOCITOS CD8+ EN PACIENTES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DE GUAYAQUIL”**, realizado por el Est. Armando Iván Castro Barrezueta con documento de identificación N° 0930294145, obteniendo como resultado final el trabajo de titulación bajo la opción Trabajo experimental que cumple con todos los requisitos determinados por la Universidad Politécnica Salesiana.

Guayaquil, 7 de septiembre del año 2023

Atentamente,



María Alejandra De La Cruz Mora

CI 1003233689

Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2023-0151-FDQ
Guayaquil, 21 de Junio de 2023

PARA: ARMANDO IVÁN CASTRO BARREZUETA
ESTUDIANTE DE INGENIERÍA DE BIOTÉCNICA
UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA

De mi consideración:

Por medio de la presente, informo a usted que ha sido resuelto factible su solicitud para que pueda realizar su trabajo de tesis **“EVALUACIÓN DEL PERFIL DE INTERPRETACIÓN CLÍNICA DEL VIH MEDIANTE EL MONITOREO DE LINFOCITOS CD8+ EN PACIENTES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DE GUAYAQUIL”**, una vez que por medio del memorando Nro. IESS-HTMC-JUTGM-2023-0732-M de fecha 20 de Junio del 2023, firmado por la Espc. Laura Lugo – Jefe Unidad de Genética Molecular, se remite el informe favorable a la misma.

Por lo antes expuesto reitero que puede realizar su trabajo de Tesis siguiendo las normas y reglamentos del hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Atentamente,



Firmado electrónicamente por:
JAVIER HUMBERTO
CARRILLO UBIDIA

ESPC. JAVIER CARRILLO UBIDIA
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES – TEODORO MALDONADO CARBO

Referencias:

- Solicitud

mm

Dedicatoria y agradecimiento

Comienzo esta dedicatoria expresando mi gratitud más sincera a Dios, el pilar que ha orientado mi camino, proporcionándome la valentía y la calma requeridas para alcanzar este punto crucial tanto en mi vida académica como personal e incluso permitirme vivir para llevar a cabo este logro.

En este viaje, no podría haber avanzado sin el apoyo incondicional de mi madre. Su amor y sacrificios incalculables han sido el pilar sobre el cual se construyó todo lo que he alcanzado. Mis abuelos, a su vez, han cimentado en mí valores como la perseverancia y la integridad, enseñanzas que han sido fundamentales en cada paso de este proyecto.

El complejo entramado que es la vida también ha jugado su papel, entretejiendo desafíos y oportunidades que me han llevado a la culminación de esta investigación. No estaría aquí hoy sin la orientación experta y meticulosa de mi tutora, Ing. María Alejandra De La Cruz MSc., y mi tutor externo, Dr. Héctor Enrique Zúñiga Subía PharmD., quienes han sido esenciales en afinar y enriquecer este trabajo académico.

He tenido la fortuna de desarrollar mi investigación en un ambiente que fomenta el crecimiento y la excelencia. La Universidad Politécnica Salesiana ha sido la plataforma desde donde he podido aspirar a altos estándares académicos. En una sinergia única, los laboratorios de la Unidad Técnica de Genética y Molecular del Hospital Teodoro Maldonado Carbo han sido el espacio concreto donde esta tesis tomó forma. Su colaboración y apoyo técnico han sido cruciales en la realización de un trabajo de esta envergadura.

Índice de contenido

Capítulo 1.....	1
Marco introductorio	1
1.1. Introducción	1
1.2. Planteamiento del problema	2
1.3. Justificación y delimitación	3
1.4. Objetivos	4
1.4.1. Objetivo general	4
1.4.2. Objetivos específicos.....	4
1.5. Hipótesis	4
Capítulo 2.....	5
Marco teórico.....	5
2.1. Virus de la Inmunodeficiencia Humana	5
2.1.1. Introducción al VIH	5
2.1.2. Taxonomía	6
2.1.3. Estructura	7
2.1.4. Ciclo de vida del VIH	7
2.1.5. Epidemiología y patogenia	9
2.2. Linfocitos.....	16
2.2.1. Características generales.....	16
2.2.2. Tipos de linfocitos.....	16
2.2.4. Rol de los linfocitos T, B y NK en la respuesta inmunológica	18
2.2.5. Linfocitos T.....	18
2.2.6. Linfocitos T CD4+	19
2.2.7. Linfocitos T CD8+	19
2.2.8. Dinámica de las células T CD8+ y T CD4+ durante complicaciones médicas relacionadas con el VIH	20
2.3. Técnicas de monitorización de linfocitos en pacientes VIH positivos	24

2.3.1. Ensayo ELISA	24
2.3.2. Ensayo de inmunohistoquímica	25
2.3.3. Ensayo de inmunofluorescencia	25
2.3.4. Citometría de flujo	25
2.4. Interpretación clínica de niveles de linfocitos T CD4+ y CD8+	28
2.4.1. Variabilidad de niveles de linfocitos T CD4+ ante la infección con VIH ..	28
2.4.2. Variabilidad de niveles de linfocitos T CD8+ ante la infección con VIH ..	29
2.4.3. Limitaciones en la monitorización de pacientes seropositivos para VIH ..	29
Capítulo 3.....	31
Materiales y métodos.....	31
3.1. Recolección de las muestras sanguíneas.....	31
3.2. Análisis de las muestras obtenidas mediante citometría de flujo	32
3.3. Cálculo de ratio CD4+/CD8+.....	32
3.4. Tamaño de la muestra	33
3.5. Análisis estadístico	34
Capítulo 4.....	35
Resultados y discusión	35
4.1. Procesamiento y evaluación estadística de datos	35
4.1.1. Cálculo de ratio	35
4.1.2. Cálculo de tamaño de la muestra	36
4.1.4. Análisis de componentes principales	40
Conclusiones	47
Recomendaciones.....	48
Bibliografía	49
Anexos.....	59

Índice de tablas

Tabla 1. Taxonomía del VIH	6
Tabla 2. Datos mundiales sobre el VIH.....	10
Tabla 3. Proyecciones de casos de VIH y SIDA en Ecuador	15
Tabla 4. Referencias de niveles de linfocitos T CD4+, T CD8+ y ratio CD4+/CD8+	33
Tabla 5. Matriz de correlaciones	41
Tabla 6. Comunalidades	42
Tabla 7. Varianza total explicada	42
Tabla 8. Matriz de componentes	43
Tabla 9. Matriz de coeficiente de puntuación de componente.....	45
Tabla 10. Matriz de covarianzas de puntuación de componente	45

Índice de figuras

Figura 1. Estructura del VIH.....	7
Figura 2 Ciclo de vida del VIH.....	8
Figura 3 Estigmas con respecto a la infección por VIH.....	11
Figura 4. Personas que conocían de su estado serológico respecto al VIH, por provincia y sexo, acumulados hasta el año 2020.....	15
Figura 5. Citómetro de flujo FACSLyrics.....	27
Figura 6. Fórmula para el cálculo de ratio CD4+/CD8+.....	33
Figura 7. Fórmula para el cálculo del tamaño de muestra.....	33
Figura 8. Pacientes que presentaron un compromiso o riesgo inmunológico basado en su ratio CD4+/CD8+.....	35
Figura 9. Prevalencia de complicaciones asociadas al VIH clasificadas según el sexo.....	37
Figura 10. Frecuencias de edades con relación a complicaciones asociadas al VIH.....	38
Figura 11. Gráfico de componentes.....	44

Índice de anexos

Anexo 1. Referencia del conteo de subpoblaciones linfocitarias en sangre	59
Anexo 2. Conteo de subpoblaciones linfocitarias CD3/CD8/CD45/CD4 mediante citometría de flujo.....	60
Anexo 3. Dot Plots obtenidos de los resultados de tres pacientes aleatorios.....	60

Resumen

El enfoque convencional en el tratamiento y seguimiento del VIH se ha centrado en evaluar los linfocitos T CD4+ como principal indicador del estado de salud inmunológica, este estudio pone de manifiesto el papel relevante de los linfocitos T CD8+ en este ámbito. La viabilidad de esta línea de investigación ha sido habilitada gracias al entorno hospitalario especializado, su equipo de profesionales capacitados y la disponibilidad de los reactivos necesarios.

La presente investigación se realizó dentro de las instalaciones del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil y tiene como objetivo evaluar la relación entre las complicaciones clínicas asociadas al VIH y la sobreexpresión de linfocitos T CD8+, para lo cual se analizaron muestras de sangre periférica correspondientes a pacientes VIH seropositivos usando la técnica citometría de flujo, una técnica para cuantificar la concentración de subpoblaciones linfocitarias, entre las cuales se encontraron linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+. De tal manera que, se pudo relacionar la sobreexpresión de linfocitos T CD8+ y las complicaciones medicas asociadas en estos pacientes haciendo uso de la prueba estadística de análisis de componentes principales (ACP).

Los resultados sugieren que niveles sobreexpresados de linfocitos T CD8+ están asociados con una mayor prevalencia de riesgo inmunológicos, neoplasias y cardiovasculares, Estos hallazgos plantean la oportunidad de actualizar los protocolos de tratamiento y seguimiento incorporando la evaluación de linfocitos T CD8+ como un indicador adicional. De esta manera, se podría contribuir al desarrollo de enfoques terapéuticos más completos y efectivos para el manejo del VIH.

Palabras clave: VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), Linfocitos T CD8+, Linfocitos T CD4+, Complicaciones asociadas, Monitoreo, TAR (Terapias Antirretrovirales).

Abstract

The conventional approach in the treatment and monitoring of HIV has focused on assessing CD4+ T lymphocytes as the main indicator of immunological health. This study highlights the significant role of CD8+ T lymphocytes in this area. The feasibility of this line of research has been enabled thanks to the specialized hospital environment, its team of trained professionals, and the availability of the necessary reagents.

This research was conducted within the facilities of the Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil and aims to evaluate the relationship between the clinical complications associated with HIV and the overexpression of CD8+ T lymphocytes. For this purpose, peripheral blood samples corresponding to HIV seropositive patients were analyzed using flow cytometry, a technique for quantifying the concentration of lymphocyte subpopulations, among which CD4+ T lymphocytes and CD8+ T lymphocytes were found. In this way, it was possible to relate the overexpression of CD8+ T lymphocytes and the medical complications associated in these patients using the statistical test of principal component analysis (PCA).

The results suggest that overexpressed levels of CD8+ T lymphocytes are associated with a higher prevalence of immunological, neoplastic, and cardiovascular risks. These findings present the opportunity to update treatment and monitoring protocols by incorporating the evaluation of CD8+ T lymphocytes as an additional indicator. In this way, more comprehensive and effective therapeutic approaches could be developed for the management of HIV.

Key words: HIV (Human Immunodeficiency Virus), CD8+ T Lymphocytes, CD4+ T Lymphocytes, Associated Complications, Monitoring, ART (Antiretroviral Therapies).

Capítulo 1

Marco introductorio

1.1. Introducción

El VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), desde el punto de vista de la salud pública global, continúa siendo una amenaza significativa, donde según datos recientes, para el año 2022 había 39,0 millones de personas seropositivas, y se estima 40,4 millones de personas han perdido la vida, debido a complicaciones médicas asociadas al VIH/SIDA, con un impacto desproporcionado en países en desarrollo incluyendo Ecuador (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, 2023). El VIH reside en su habilidad para dismantelar el sistema inmunológico del huésped, estableciendo así el escenario para una serie de infecciones y enfermedades oportunistas, neoplasias, entre otras. Este virus originado en la familia de los retrovirus tiene una complejidad patogénica notable que desafía las estrategias convencionales de tratamiento (Díaz et al., 2003).

En el contexto ecuatoriano, el VIH es una crisis de salud preocupante, incluso según datos del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (2023), pronosticó que, para el final del año 2022, al menos 48,000 personas en Ecuador estarían viviendo con esta infección. El Boletín Anual de VIH/SIDA Ecuador 2020, como parte de la Estrategia Nacional de VIH/SIDA-ITS del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2021), menciona un podio de las provincias más afectadas por el VIH, siendo las tres primeras la provincia del Guayas, Pichincha y Manabí en ese orden, registrando 18,655, 5,265 y 3,162 casos respectivamente de personas que conocen su estado serológico. Este informe también reveló que la tasa de mortalidad en personas que presentaron VIH/SIDA fue de 4,8% por cada población de 100,000 habitantes, por lo cual, en respuesta a este escenario, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador adoptó diversas estrategias multidisciplinarias que incluyen la sociabilización del uso de preservativo, distribución de terapias antirretrovirales, exámenes periódicos para el VIH y capacitación constante para el personal médico (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2021).

En la actualidad, la evaluación inmunológica en pacientes con VIH se ha centrado en el monitoreo o evaluación de los niveles de linfocitos T CD4+ y la carga viral, cuantificado por citometría de flujo como técnica que permite el marcaje y detección de subpoblaciones linfocitarias (Llopis et al., 2015). Sin embargo, investigaciones más recientes cuestionan la suficiencia de este enfoque y, como ejemplo, Vélez de Mendizábal y Torrealdea (2010) argumentan que la relación entre la expresión de linfocitos T CD8+ y linfocitos T CD4+ podría servir como indicador más confiable con respecto a la evaluación de la función inmunológica en estos pacientes.

Investigaciones contemporáneas como la desarrollada por Boza Cordero (2017) subrayan el papel esencial de los linfocitos T CD8+ como un agente importante en la reducción de la carga viral y regulación de la infección; de acuerdo con estos hallazgos, se recomienda que la monitorización de dichos linfocitos se integre en el perfil clínico estándar para el monitoreo integral de los pacientes infectados con VIH. En lo que respecta a su implementación práctica, el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil (HTMC) se erige como un candidato idóneo debido a su bien dotada infraestructura y experiencia acumulada en el tratamiento del VIH, situándolo como un modelo robusto y de ejemplo para futuros esfuerzos mediante la actualización de su perfil de interpretación clínico (Cervero et al., 2016).

1.2. Planteamiento del problema

El tratamiento y seguimiento convencionales del VIH han centrado históricamente su atención en la medición de la carga viral y linfocitos T CD4+ para evaluar el estado de la infección y la respuesta inmunológica a un tratamiento antirretroviral (TAR) siendo usados como marcadores clínicos esenciales (Lu et al., 2015). Sin embargo, investigaciones más recientes sugieren que estos indicadores, aunque útiles, podrían no ser suficientes para evaluar el riesgo completo de complicaciones médicas asociadas al VIH, como infecciones oportunistas, neoplasias, trastornos autoinmunitarios y otros trastornos asociados (Vélez de Mendizábal & Torrealdea, 2010).

En este contexto, se propone la inclusión de linfocitos T CD8+ sobreexpresados como un nuevo marcador dentro del perfil de interpretación clínico ya existente para predecir o identificar el riesgo de tales complicaciones (Serrano Villar et al., 2022). Hospitales ecuatorianos, incluido el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil, suelen seguir estas directrices tradicionales; lejos de ser una limitación, esta práctica refleja las directrices médicas existentes y, dado que el hospital dispone de los reactivos para llevar a cabo la técnica sobre la cual se fundamenta la citometría de flujo y el conteo de subpoblaciones como los linfocitos T CD8+ y CD4+, se abre una oportunidad única para modernizar los protocolos de tratamiento y seguimiento en sintonía con los avances científicos más recientes (Martínez Sanz et al., 2023).

1.3. Justificación y delimitación

El estudio propuesto busca evaluar la importancia de incorporar los linfocitos T CD8+ como parte del perfil de interpretación clínico estándar en el monitoreo del VIH, siendo el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil una institución propicia para llevar a cabo su implementación, donde existe el perfil convencional, reflejando así la adherencia a directrices médicas establecidas más que una limitación en recursos (Gulzar & Copeland, 2004). Reviste una importancia crítica por su capacidad para redefinir el paradigma actual de la atención a pacientes con VIH, dado que, al incluir linfocitos T CD8+ como un marcador clínico adicional. Al ampliar el enfoque más allá de los marcadores tradicionales como la carga viral y los linfocitos T CD4+, el estudio ofrece una evaluación más completa y matizada de la salud del paciente, permitiendo así una atención médica más precisa y personalizada (McMichael et al., 2009).

La inclusión de los linfocitos T CD8+ no solo mejoraría el enfoque terapéutico, sino que también ofrecería la oportunidad de identificar de forma oportuna a los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar complicaciones serias, lo que podría tener implicancias significativas para la morbilidad y la mortalidad a largo plazo (García et al., 2018). Según el artículo 'Patogénesis del VIH/SIDA, ya existe un reconocimiento creciente de la importancia de los linfocitos T CD8+ en la función inmunológica general, destacando su papel clave en la defensa contra infecciones virales (Boza Cordero, 2017).

El enfoque cuantitativo del estudio se delimita a pacientes con VIH del mencionado hospital durante un período definido entre abril y junio de 2023; el objetivo es impulsar la incorporación de los linfocitos T CD8+ y la citometría de flujo como técnica para analizar las subpoblaciones linfocitarias con respecto a un panel que identifica y cuantifica linfocitos T CD45+, CD3+, CD4+ y CD8+, indicadores del monitoreo de la infección por VIH (BD Biosciences, 2017). Por lo tanto, constituye un avance científico alineado a las necesidades médicas emergentes en la atención del VIH, siendo una oportunidad única para innovar y mejorar los protocolos clínicos actuales, lo cual fue relevante en los entornos hospitalarios que buscaban estar a la vanguardia de la atención médica en esta área (Boza Cordero, 2017).

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Evaluar el perfil de interpretación clínica del VIH mediante el monitoreo de linfocitos T CD8+ en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil.

1.4.2. Objetivos específicos

- Cuantificar las subpoblaciones linfocitarias T CD4+ y T CD8+ mediante el uso de citometría de flujo.
- Analizar la relación entre los niveles de Linfocitos T CD8+ en relación al nivel de linfocitos T CD4+ mediante el cálculo de ratio CD4+/CD8+.
- Establecer un valor predictivo para la evaluación de la sobreexpresión de Linfocitos T CD8+ correlacionándolo con las complicaciones asociadas al VIH mediante análisis de componentes principales (ACP).

1.5. Hipótesis

La sobreexpresión de linfocitos T CD8+ en pacientes con VIH está asociada con una mayor incidencia de padecimientos y susceptibilidad complicaciones médicas.

Capítulo 2

Marco teórico

2.1. Virus de la Inmunodeficiencia Humana

2.1.1. Introducción al VIH

El VIH es considerado un retrovirus capaz de vulnerar el sistema inmunológico del ser humano, este sistema funciona como el principal escudo frente a microorganismos patógenos y afecciones médicas, y su deterioro implica serios riesgos para el bienestar general (Abdulghani et al., 2020). La transmisión del virus ocurre en mayor medida por la exposición a fluidos corporales contaminados, tales como sangre, semen y fluidos vaginales, así como también puede transmitirse de la madre al hijo en etapas como el embarazo, el nacimiento o la lactancia (Masur et al., 2002).

Al invadir células como los linfocitos T CD4+, el VIH se multiplica y compromete la eficacia del sistema inmunológico, incrementando la vulnerabilidad del organismo a infecciones y trastornos de salud. (Boza Cordero, 2017). Los linfocitos T CD4+ juegan un rol crucial en la coordinación y estimulación de otros elementos del sistema inmunitario; por ende, su decremento resulta devastador para la habilidad del organismo de enfrentar infecciones. (Mellors et al., 1996).

A lo largo del tiempo, el debilitamiento de las defensas inmunitarias puede evolucionar hacia la condición médica denominada "Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)"; en esta fase avanzada, el organismo encuentra dificultades para lidiar con infecciones y se torna propenso a complicaciones severas como infecciones oportunistas y determinados cánceres (Díaz et al., 2003). El diagnóstico de SIDA se realiza mediante ciertos parámetros clínicos y pruebas de laboratorio, entre los cuales se incluye un bajo nivel de linfocitos T CD4+ (Llopis et al., 2015).

2.1.2. Taxonomía

La clasificación del VIH ofrece un esclarecedor panorama de su lugar en el mundo microbiano, situándose dentro del dominio Riboviria, (ver tabla 1).

Tabla 1. Taxonomía del VIH

Nivel taxonómico	Nombre
Dominio:	Riboviria
Reino:	Pararnavirae
Orden:	Ortervirales
Familia:	Retroviridae
Género:	<i>Lentivirus</i>
Especies:	<i>VIH-1</i> y <i>VIH-2</i>

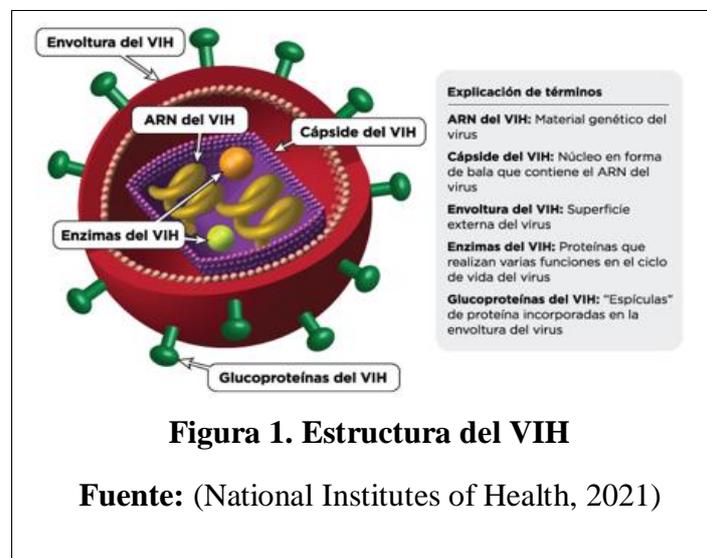
Fuente: (El Autor, 2023)

Conforme al estudio llevado a cabo por Motomura et al. (2008), es relevante subrayar que el VIH es dividido en dos categorías principales: VIH-1 y VIH-2, ambos tipos exhiben diferencias genéticas y epidemiológicas significativas, derivadas de la recombinación genética empleada; los resultados mostraron que las secuencias de nucleótidos usadas poseían apenas un 55% de similitud con el genoma viral y, además, se registró un 55, 54 y 35% de correspondencia en las secuencias de aminoácidos en los genes env, gag y pol, que codifican para proteínas estructurales.

El VIH-1 es más prevalente en el mundo y posee mayor patogenicidad siendo considerado la causa del SIDA como pandemia global, conduciendo a un progreso más rápido hacia el SIDA encontrándose en todas las regiones del mundo, mientras que el VIH-2 es más común en África occidental y en partes de la India, caracterizándose por una progresión más lenta y tasas de transmisión más bajas (Delgado, 2011). En cuanto a los tratamientos, existen más alternativas para el VIH-1, debido a su mayor enfoque en la investigación, aunque algunos medicamentos también pueden ser efectivos contra el VIH-2. El VIH-1 se transmite con más facilidad que el VIH-2, pudiendo ser transmitido por vías como relaciones sexuales desprotegidas, uso de agujas contaminadas y de madre a hijo durante el embarazo, parto o lactancia (Motomura et al., 2008). En contraste, la transmisión del VIH-2 es menos común y se asocia con prácticas específicas, como sexo sin protección con una persona infectada o el uso de drogas inyectables (Campbell & Gandhi, 2011).

2.1.3. Estructura

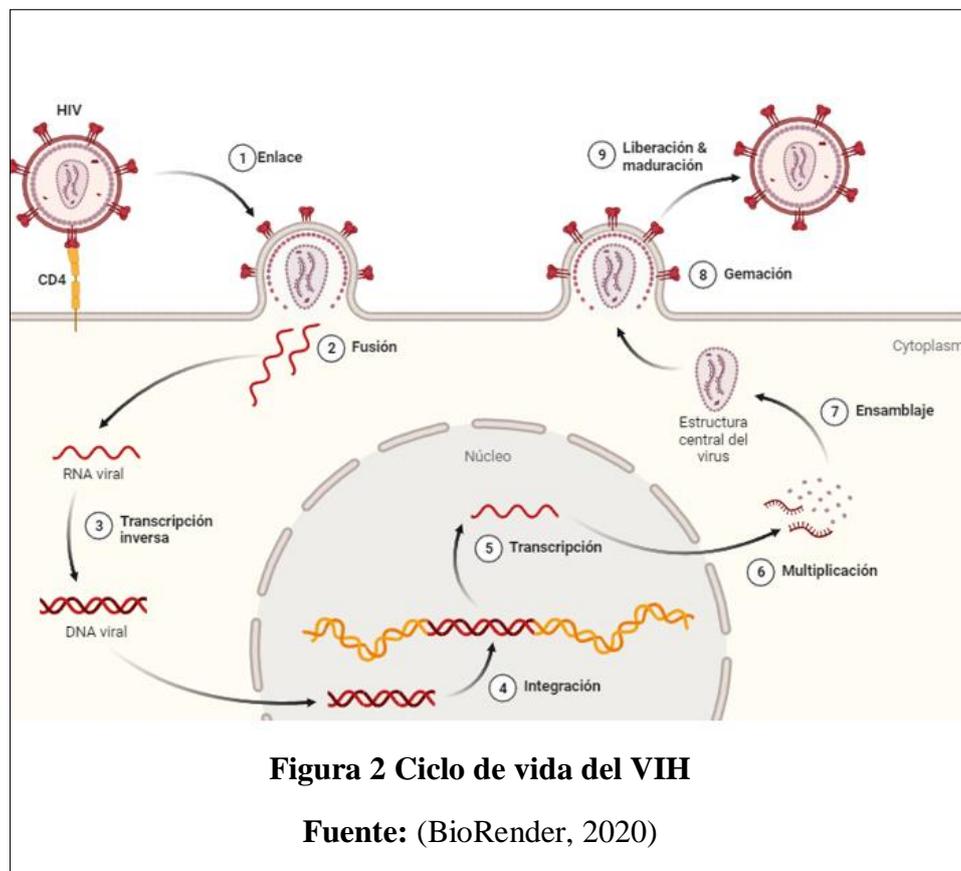
En cuanto a su estructura, la envoltura viral está compuesta por lípidos y proteínas, incluyendo gp120 y gp41, que son esenciales para ingresar en células huésped; el núcleo contiene el material genético y está rodeado por una cápside protectora (Pérez, 2000). El material genético del VIH es ARN, y enzimas como la transcriptasa inversa convierten este ARN en ADN, que se integra en el genoma de la célula para transcribirse y traducirse para formar proteínas virales, esenciales para crear nuevas partículas virales llamadas viriones que se liberan y reinician el ciclo de infección al infectar nuevas células (Knipe & Fields, 2007). Para una representación gráfica de esta estructura, véase la Figura 1.



2.1.4. Ciclo de vida del VIH

El ciclo de vida del VIH es un proceso complejo y coordinado que se lleva a cabo en varias etapas. Al llegar a su célula objetivo, una célula T del sistema inmunológico, el VIH utiliza proteínas de su superficie, como la glicoproteína gp120, para unirse a un receptor de la superficie celular llamado CD4. Este enlace facilita una serie de eventos que permiten que el virus interactúe con otros correceptores en la célula T, como CCR5 o CXCR4. La interacción entre estos correceptores y las proteínas virales facilita la fusión de la membrana viral con la membrana celular, lo que permite que el material genético del VIH entre en la célula huésped.

Una vez dentro de la célula, el ARN del VIH es convertido en ADN mediante una enzima llamada transcriptasa inversa (Bushman et al., 2012). Este ADN se integra entonces en el genoma de la célula huésped a través de otra enzima llamada integrasa (Boza Cordero, 2017). A partir de este punto, el VIH puede entrar en un estado latente o activar la maquinaria celular para producir nuevas copias virales. El siguiente paso crítico en el ciclo de vida del VIH es la transcripción del ADN viral a nuevas secuencias de ARN. Esta etapa es dependiente del estado activo de la célula anfitriona, que ocurre durante una respuesta inmunológica. La activación de la célula anfitriona lleva a la generación de proteínas virales y enzimas, como la proteasa, que son fundamentales para el ensamblaje y maduración de los nuevos viriones. Estos viriones se liberan entonces de la célula anfitriona y están listos para infectar nuevas células (Libman, 1993), como se muestra en la figura 2.



2.1.5. Epidemiología y patogenia

La epidemiología y la patogenia son dos disciplinas fundamentales para entender el impacto del VIH tanto a nivel de salud pública como a nivel celular y molecular (Alcamí & Coiras, 2011). La epidemiología estudia el modo de afección de enfermedades como el VIH a las poblaciones, identificando patrones, causas y efectos (Strathdee & Stockman, 2010). Esta ciencia es vital para desarrollar estrategias que prevengan la propagación de enfermedades y para mejorar la salud pública; en relación con el VIH, analiza factores como la prevalencia global, las zonas geográficas con más casos, los grupos demográficos más susceptibles y las vías de transmisión del virus siendo esta información esencial para planificar y aplicar estrategias efectivas, como programas de prevención, campañas de concienciación, pruebas de diagnóstico y distribución de medicamentos antirretrovirales (Simon et al., 2006).

Pasando al ámbito de la patogenia, esta se enfoca en el estudio del mecanismo de desarrollo y progreso de las enfermedades a nivel celular y molecular (Boza Cordero, 2017). En el caso del VIH, examina el modo de infección del virus a células específicas del sistema inmunológico (células T CD4+), proceso de multiplicación dentro de ellas y cómo evade o manipula la respuesta inmunológica del cuerpo (Alcamí et al., 2001). De igual manera, este campo explora las variantes virales, el ciclo de vida del VIH, factores externos o comorbilidades y otras infecciones o enfermedades preexistentes, que pueden complicar el curso de la enfermedad (Alcamí & Coiras, 2011).

Esta sección resume los aspectos más importantes en estos ámbitos y discute los factores que contribuyen a su prevalencia y manifestación:

Prevalencia Global

Desde su descubrimiento en los años 80, el VIH ha ejercido un efecto negativo en la salud mundial; a pesar de los progresos significativos en su prevención y tratamiento, la enfermedad persiste como un asunto crítico de salud global (Boza Cordero, 2017). Conforme a datos de ONUSIDA, al cerrar el año 2022, cerca de 39 millones de individuos vivían con este virus, lo que resalta la envergadura de la crisis, esta situación no solo influye en la salud pública, sino que también conlleva graves repercusiones socioeconómicas (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, 2023). Para un desglose más detallado de cómo la crisis ha evolucionado con el tiempo (ver tabla 2).

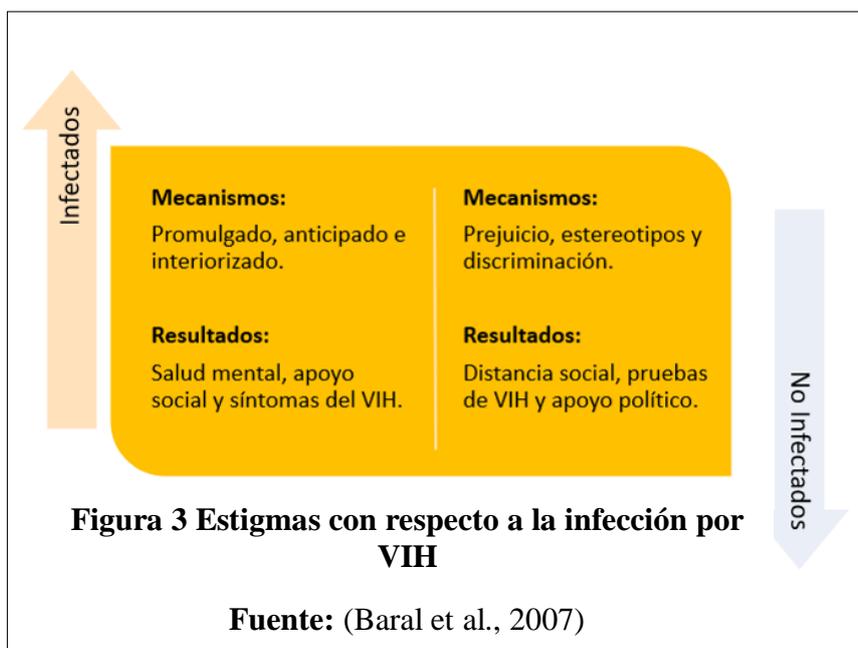
Tabla 2. Datos mundiales sobre el VIH

Años	2000	2005	2010	2021	2022
Personas infectadas	26,6 millones	28,9 millones	31,5 millones	38,7 millones	39,0 millones
Nuevas infecciones	2,8 millones	2,5 millones	2,1 millones	1,4 millones	1,3 millones
Muertes asociadas con SIDA	1,7 millones	2,0 millones	1,3 millones	660 000	630 000

Fuente: (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, 2023)

La pandemia del VIH no afecta a todas las regiones del mundo de igual manera, por ejemplo, La región más golpeada por la epidemia es África Subsahariana, puesto que alberga a el 63% del total de personas VIH seropositivas en todo el mundo (siendo contadas solo las mujeres y niñas de la localidad mencionada), centrándose en países como Zimbabue y Mozambique que en comparación con el resto del mundo, estadísticamente tienen las mayores cargas de la enfermedad; Asia y América Latina, también se ven afectadas, aunque en menor medida, por lo cual, este panorama epidemiológico complejo y desigual demuestra la necesidad de intervenciones dirigidas y políticas de salud pública que se adapten a las realidades locales y regionales (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, 2023).

Adicionalmente, ciertos grupos demográficos y poblaciones están afectados por la enfermedad, como en el caso de las relaciones homosexuales (HSH), las personas dependientes de drogas inyectables (PID), poblaciones transgénero y los trabajadores sexuales (Earnshaw & Chaudoir, 2009). Estos grupos para acceder a servicios de prevención, pruebas y tratamiento enfrentan barreras adicionales, lo que contribuye a mantener altas tasas de prevalencia e incidencia en estas comunidades, algunos de estos ejemplos se deben por como estigmatización (Baral et al., 2007). Algunos de estos estigmas se encuentran en la figura 3.



Factores de Riesgo

Los elementos que contribuyen al riesgo de transmisión del VIH son variados y abarcan múltiples dimensiones, incluyendo tanto cuestiones conductuales como circunstanciales; en este contexto, las prácticas sexuales no protegidas se erigen como una de las principales rutas de transmisión del virus en diversas regiones globales (CDC, 2020). Más allá del sexo desprotegido, la utilización compartida de agujas e instrumentos para el uso de sustancias intravenosas también representa un riesgo considerable, en particular las áreas donde el consumo de drogas es más extendido (Strathdee & Stockman, 2010)

La estigmatización y la discriminación desempeñan un papel crucial en el alto índice de incidencia del VIH en determinadas comunidades, como hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH), individuos transgénero, trabajadores del sexo y personas que consumen drogas intravenosas (Parker & Aggleton, 2003). Este tipo de prejuicio obstaculiza el acceso a la atención médica y eleva el riesgo de contraer el VIH, puede evidenciarse tanto en estructuras institucionales, a través de leyes y directrices excluyentes, como en comportamientos y costumbres sociales (Earnshaw & Chaudoir, 2009).

Los aspectos económicos también tienen un impacto significativo en la propagación del VIH, esto incluyen elementos como la carestía y la escasa disponibilidad de educación se asocian con una vulnerabilidad incrementada al virus, dado que pueden restringir el acceso a información y recursos para su prevención (Parker & Aggleton, 2003). Del mismo modo, la movilidad geográfica y el desplazamiento humano, en regiones con altas tasas de infección por VIH, son circunstancias que pueden intensificar la probabilidad de transmisión al alterar las estructuras sociales y promover conductas de riesgo (Lurie et al., 2003). Finalmente, la limitada disponibilidad de atención sanitaria y diagnóstico del VIH también agrava el riesgo, dado que personas no informadas sobre su estado serológico tienen una mayor inclinación hacia prácticas peligrosas, favoreciendo la transmisión sostenida del virus (Marks et al., 2006).

Variantes Virales

El VIH es notorio por su complejidad genética, lo que representa un reto significativo en el tratamiento y monitoreo de la enfermedad (Abdulghani et al., 2020). Se identifican en los subtipos VIH-1 y VIH-2, y cada uno de estos tipos muestra una diversidad de grupos, subtipos y cepas, lo que complica las estrategias terapéuticas y la elaboración de vacunas (Motomura et al., 2008). El VIH-1 es el tipo más extendido y tiene una distribución mundial, esto se debe a que está clasificado en varios grupos, incluyendo M, N, O, y P, siendo el Grupo M el más común, siendo este último dividido en más en varios subtipos como A, B, C, D, F, G, H, J, y K (Moir et al., 2011). Además, la complejidad del VIH-1 requiere que la selección de tratamientos antirretrovirales (TAR) sea individualizada (Vélez de Mendizábal & Torrealdea, 2010).

El VIH-2 es menos común y está más localizado, en África Occidental (Motomura et al., 2008). Los grupos más conocidos son A y B, y este tipo de virus tiene una resistencia natural a ciertos antirretrovirales que son efectivos para el VIH-1 (Delgado, 2011). La alta frecuencia de mutaciones en el VIH también favorece la emergencia acelerada de nuevas cepas. (Motomura et al., 2008). Esto no solo complica la gestión clínica de la enfermedad, sino que también plantea obstáculos para el desarrollo de terapias más efectivas y vacunas a la vez que su entendimiento es fundamental ajustar y personalizar los esquemas de tratamiento antirretroviral (TAR) para adaptarse a la cepa específica del VIH que cada persona tiene (Moir et al., 2011).

Respuesta y falla inmunitaria

Durante una infección de VIH, al inicio el sistema inmune trata de eliminar el virus, pero es incapaz de erradicarlo, lo que lleva a la reducción de los linfocitos T CD4+ y al surgimiento del SIDA (McMichael et al., 2009). Esta respuesta inicial del sistema inmune se ve comprometida por varios elementos, incluida la asombrosa habilidad del VIH para mutar y esquivar las defensas corporales (Simon et al., 2016). A medida que avanza la infección, hay un debilitamiento funcional de otros componentes inmunológicos, como los linfocitos T CD8+ citotóxicos, que se encargarían de eliminar las células infectadas (Borducchi et al., 2018).

Este fallo inmunitario se manifiesta de manera multifacética, dejando al huésped vulnerable no solo al VIH sino también a un amplio espectro de otras enfermedades e infecciones de características oportunistas (Alcamí et al., 2001). El mal funcionamiento en las células dendríticas, la disminución de las células B y la ruptura de las barreras mucosas constituyen solo algunos ejemplos de cómo se deteriora la capacidad defensiva del organismo en la situación de una infección por VIH (Sips et al., 2016). Estas múltiples disfunciones que en conjunto contribuyen a un entorno inmunológico comprometido que hace que el manejo clínico del VIH sea desafiante (Alcamí et al., 2001).

Aunque la terapia antirretroviral (TAR) es considerada un avance significativo en el manejo, profilaxis del VIH y mejorar la función inmunitaria, no logra restaurar el sistema inmunitario al estado de preinfección, incluso con en los casos en los que se realiza el control viral, por lo cual, los individuos con VIH siguen siendo susceptibles a una serie de enfermedades crónicas relacionadas con la inflamación y el sistema inmunitario comprometido (Deeks et al., 2017).

Complicaciones asociadas

Las complicaciones asociadas a la infección con VIH son diversas, incluyendo enfermedades o infecciones oportunistas bacterianas y virales, neoplasias y trastornos de diverso tipo, la cuales son más prevalentes cuando el conteo de linfocitos T CD4+ disminuye hasta llegar a una concentración menor de 200 células/ μ L (Masur et al., 2002). Las infecciones bacterianas y virales son peligrosas para los individuos con VIH debido a su estado de compromiso inmunológico (Farfán Cano et al., 2021). Estas infecciones pueden manifestarse como neumonías, infecciones cutáneas o incluso infecciones del sistema nervioso central, complicando el tratamiento, aumentando la morbilidad y mortalidad en estos pacientes (Gupta et al., 2016). Al mismo tiempo, pacientes bajo terapia antirretroviral (TAR) de larga duración suelen desarrollar, comorbilidades metabólicas como diabetes tipo 2 y dislipidemia, condiciones que se atribuyen tanto a efectos secundarios de los fármacos antirretrovirales como al estado inflamatorio crónico generado por la infección misma (Lu et al., 2015; Lake et al., 2017).

El envejecimiento prematuro es otra complicación asociada con la infección por VIH, esto fue identificado porque los individuos con VIH a menudo muestran signos de envejecimiento acelerado, incluyendo una mayor prevalencia de enfermedades comunes en la tercera edad, como enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y deterioro cognitivo (Lu et al., 2015). Este envejecimiento se debe en parte a la inflamación crónica y al estrés oxidativo sostenido que acompañan la infección, incluso cuando se controla eficazmente con TAR (Pathai et al., 2014).

Situación actual del VIH en Ecuador y sus repercusiones en la salud pública

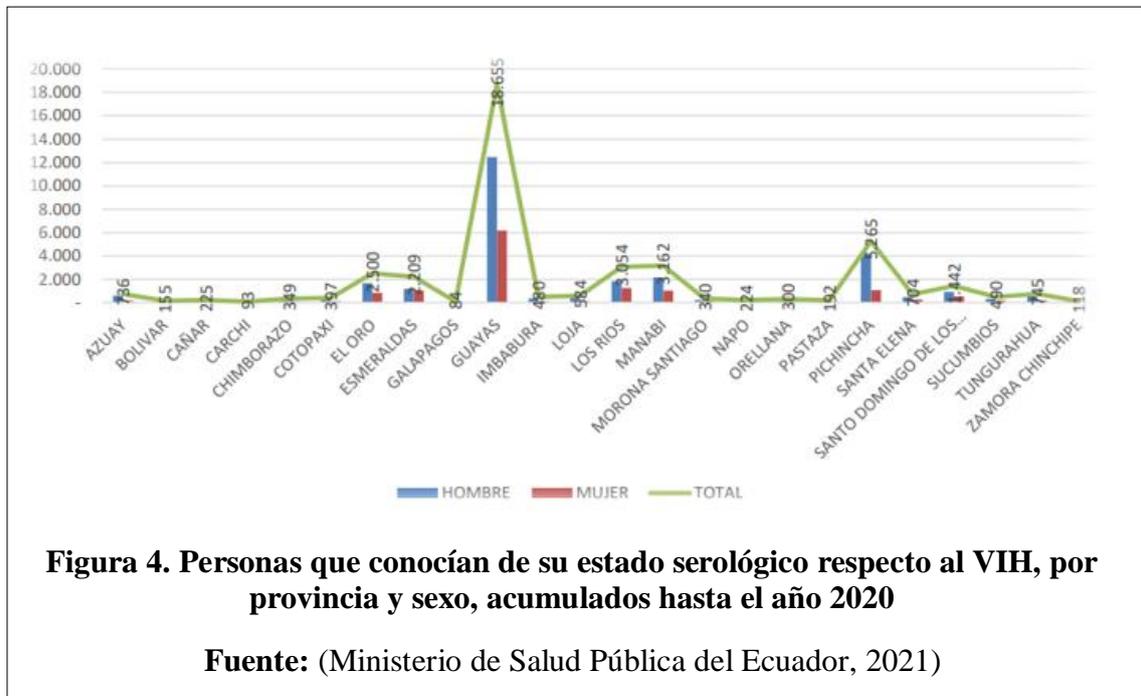
ONUSIDA estimó que, para finales de 2022, en Ecuador habría un estimado de 48,000 personas viviendo con VIH, lo que indica una trayectoria ascendente. Además, se ha registrado un aumento en la tasa de nuevos diagnósticos en años recientes, detallado en la tabla 3. (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, 2023).

Tabla 3. Proyecciones de casos de VIH y SIDA en Ecuador

Adultos y menores de edad	48 000
Adultos mayores (>15 años)	47 000
Mujeres (>15 años)	16 000
Hombres (>15 años)	31 000
Niños (<14 años)	<1000

Fuente: (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, 2023)

Aunque no existen datos actualizados específicos sobre las ciudades o provincias con mayor prevalencia en el Ecuador, el Boletín Anual de VIH/SIDA publicado en 2020 por la Estrategia Nacional de VIH/SIDA-ITS del Ministerio de Salud Pública del Ecuador señala que las tres provincias con mayor prevalencia entre las personas que conocen su estado serológico son Guayas (18,655), Pichincha (5,265) y Manabí (3,162), observar figura 4.



El VIH ejerce una presión significativa sobre la infraestructura de salud pública en Ecuador, dado que los costos asociados con el tratamiento antirretroviral son elevados para el sistema sanitario (Earnshaw & Chaudoir, 2009). Además, los datos revelan que 5.5 millones de individuos infectados con VIH desconocían su estado serológico, lo que a menudo resulta en diagnósticos tardíos y complica su manejo médico, incrementando así la carga financiera en la salud pública ecuatoriana (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, 2023). Mitigar y controlar la propagación del VIH en Ecuador sigue siendo una problemática compleja para la salud pública, exacerbada por obstáculos como la discriminación y el estigma social, estas barreras impiden que los grupos vulnerables accedan de manera efectiva a los servicios de prevención y cuidado; A pesar de los retos, las entidades de salud pública han lanzado iniciativas para sensibilizar a la población y prevenir la enfermedad (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2021).

2.2. Linfocitos

2.2.1. Características generales

Los linfocitos son una variedad de leucocitos (glóbulos blancos) importantes en el funcionamiento del sistema inmunológico (Fabbri, 2003). Originarios de la médula ósea, estos leucocitos son cruciales para llevar a cabo respuestas inmunológicas adaptativas e innatas (Wilson & Hunt, 2002). En contraste con otros tipos de células del sistema inmune, los linfocitos poseen la habilidad de "memorizar" agentes infecciosos, lo que facilita una reacción más ágil y eficaz en caso de encuentros subsiguientes con el mismo microorganismo invasor (Fabbri, 2003).

2.2.2. Tipos de linfocitos

De acuerdo con Wilson & Hunt (2022) en su obra "Molecular Biology Of The Cell", existen tres categorías de linfocitos: T, B y células NK (Natural Killer o Asesinas Naturales). Estos tres tipos se originan en la médula ósea y forman la base de la respuesta inmunológica, en el caso de los linfocitos B alcanzan la madurez en este lugar, los linfocitos T se desplazan al timo para finalizar su maduración. Una vez en el timo, las células T son sometidas a procesos de selección para asegurarse de que puedan reconocer antígenos de manera específica sin ser autorreactivos; las células NK pertenecen a la inmunidad innata y tienen la habilidad de atacar a células infectadas sin requerir un encuentro previo con el patógeno (Wilson & Hunt, 2022).

2.2.3. Etapas de maduración y diferenciación

Linfocitos T

Conforme a la obra "Inmunología Básica: Funciones y trastornos del sistema inmunitario" de Abbas et al. (2020), los linfocitos T se originan en la médula ósea y para completar su desarrollo se trasladan al timo, allí experimentan múltiples fases, que abarcan desde células T doble negativas a células T doble positivas, culminando en células T que son ya sea CD4+ o CD8+. Durante estas fases, se evalúa la competencia y autorreactividad de las células T, y solo las que pasan estos controles se liberan en el sistema circulatorio.

Linfocitos B

Este tipo de linfocitos B tienen también su génesis en la médula ósea y completan allí el proceso de desarrollo. Atraviesan fases como células pro-B y pre-B antes de convertirse en células B tanto inmaduras como maduras (Abbas et al., 2020). Al ser activadas, tienen la opción de transformarse en células llamadas "plasmáticas", que son las responsables de generar anticuerpos o en células B de memoria que ofrecen resistencia duradera ante patógenos (Mamani Cahuata, 2018).

Células NK

Las células NK también se generan en la médula ósea como los demás tipos de linfocitos, aunque el recorrido de su maduración es menos definido y podría pasar por otros tejidos linfoides secundarios (Mamani Cahuata, 2018). Estas células son componentes del sistema inmunitario innato y no tienen la característica de "memoria" que presentan otros tipos de linfocitos. Su rol principal es identificar y eliminar células que han sufrido transformaciones cancerosas o han sido infectadas por virus (Abbas et al., 2020).

2.2.4. Rol de los linfocitos T, B y NK en la respuesta inmunológica

Los principales responsables de la respuesta inmunológica humoral son linfocitos B, esto implica la producción y liberación de anticuerpos que pueden neutralizar patógenos (Rincón Arévalo et al., 2013). Por otra parte, los que desempeñan un papel clave en la respuesta inmunitaria adaptativa siendo importantes para combatir infecciones virales y bacterianas son los linfocitos T, también considerados como células del sistema inmunitario para la vigilancia contra el desarrollo de tumores (Díaz Martín et al., 2013). Los linfocitos NK son importantes para la inmunidad innata y tienen la capacidad de captar y destruir células sin existir incluso un evento de exposición previa a un antígeno específico (Montserrat Sanz et al., 2021).

2.2.5. Linfocitos T

Los linfocitos T son una clase esencial de glóbulos blancos que forman parte crucial de la respuesta humoral en el sistema inmunológico adaptativo diversificándose en varios subtipos con funciones especializadas, entre ellos se encuentran los linfocitos T citotóxicos, que se encargan de eliminar células infectadas o cancerosas; los linfocitos T colaboradores, que juegan un papel coordinador en la respuesta inmunitaria; y los linfocitos T reguladores, cuya tarea es moderar y controlar la actividad inmunológica para prevenir daños tisulares o enfermedades autoinmunitarias (Boza Cordero, 2017).

Todas estas células se originan y completan su maduración en el timo, utilizando receptores específicos, conocidos como receptores de células T (TCR), para identificar y reaccionar ante antígenos específicos; esta capacidad les permite enfrentar de manera precisa una variedad de amenazas patológicas, tal como se describe en el trabajo de Boza Cordero (2017).

Una vez activados, los linfocitos T pueden proliferar para formar una "fuerza de tarea" especializada que combate patógenos específicos (Masur et al., 2022). Además, algunos linfocitos T pueden persistir en el cuerpo durante años, proporcionando una forma de memoria inmunológica y ofreciendo protección contra infecciones futuras (Parra Ortega et al., 2019). Los linfocitos T son un foco de investigación en campos que van desde la inmunología básica hasta el desarrollo de vacunas y terapias para el cáncer y enfermedades autoinmunitarias dada su importancia en la respuesta inmunitaria (McMichael et al., 2009).

2.2.6. Linfocitos T CD4+

Las células T CD4+, también referidas como células T auxiliares, son fundamentales en la coordinación de las respuestas adaptativas del sistema inmunitario (Alcamí & Coiras, 2011). Aunque no se encargan de erradicar a los patógenos o células afectadas, su función es más bien la de actuar como "gestores" que sincronizan las acciones de otras células inmunitarias, se distinguen por su habilidad para identificar antígenos expuestos mediante el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) de clase II, una serie de moléculas presentes en células especializadas en mostrar antígenos, tales como células dendríticas, macrófagos y linfocitos B (García Muñoz, 2010).

Una vez que identifican un antígeno, las células T CD4+ se activan y comienzan a liberar un conjunto de citocinas, que son moléculas mensajeras que regulan la función de otras células inmunológicas, por ejemplo, estas citocinas pueden incitar a los linfocitos B para que generen anticuerpos que sean específicos al patógeno en cuestión, o pueden despertar la acción de los linfocitos T CD8+ (también llamadas células T citotóxicas) para que eliminen de manera directa a las células infectadas (Arango Prado et al., 2020). Además, las citocinas emitidas por las células T CD4+ pueden dirigir el tipo de respuesta inmunitaria, ya sea celular o humoral, en función del contexto y del tipo de patógeno que se esté enfrentando (Burón & Suárez, 2018)

2.2.7. Linfocitos T CD8+

Las células T CD8+ son otro grupo esencial de linfocitos T y tienen un papel citotóxico, debido a que, a diferencia de sus contrapartes, las células T CD4+, que funcionan más bien como coordinadores de la defensa inmunológica, las células T CD8+ actúan como los "efectivos en el terreno" que se encargan de eliminar células que están comprometidas por infección viral o por transformación cancerosa (Serrano Villar et al., 2022). Estas células T CD8+ reconocen sus blancos al detectar antígenos específicos que son mostrados a través del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) de clase I, un conjunto de moléculas que se halla en la superficie de casi todas las células con núcleo en el organismo (García Muñoz, 2010).

Una vez que un linfocito T CD8+ reconoce y se une a su objetivo a través del MHC de clase I, se activa y libera sustancias citotóxicas como perforinas y granzimas (Bernal et al., 2014). Las perforinas forman poros en la membrana celular del objetivo, mientras que las granzimas son enzimas que entran en la célula objetivo a través de estos poros y desencadenan muerte o apoptosis celular programada (Bernal et al., 2014). Este proceso elimina de forma eficaz células que podrían ser peligrosas para el organismo, como aquellas infectadas por virus o que han sufrido transformaciones malignas cancerosas (Serrano Villar et al., 2022).

2.2.8. Dinámica de las células T CD8+ y T CD4+ durante complicaciones médicas relacionadas con el VIH

En el contexto de la infección por VIH, tanto los linfocitos T CD8+ como los linfocitos o células T CD4+ tienen roles significativos, aunque son diferentes (Boza Cordero, 2017). Los T CD4+ son el principal objetivo del VIH, y la depleción e infección de estas células resultan en el deterioro del sistema inmunitario causando enfermedades terminales como el SIDA (Alcamí & Coiras, 2011). Cuando los niveles de células T CD4+ disminuyen, dejan el sistema inmunitario comprometido y vulnerable a infecciones oportunistas como la neumonía, tuberculosis, y criptococosis, entre otras y ciertos tipos de cáncer entre los cuales se encuentran el sarcoma de Kaposi, cáncer cervicouterino o linfoma de no Hodgkin (Agudelo Gonzalez et al., 2015). Además, la replicación continua del VIH dentro de los linfocitos T CD4+ genera un estado crónico de inflamación que afecta a varios sistemas orgánicos, pudiendo llevar a complicaciones como enfermedades cardiovasculares, daño hepático y deterioro neurológico (Agudelo Gonzalez et al., 2015).

La concentración de linfocitos T CD8+ se asocia a la a una respuesta inmunitaria inicial eficaz contra la infección por VIH; estas células cumplen la función de ser una de las primeras líneas de defensa, reconociendo y eliminando células infectadas por el virus (Serrano Villar et al., 2022). Su eficacia está sujeta a limitaciones significativas debido a factores diversos, siendo uno de los más desafiantes la elevada tasa de mutación de las cepas de VIH, lo que dificulta la capacidad del sistema inmunitario para mantenerse al día con las cepas emergentes del virus (García et al., 2018). Se ha identificado un agotamiento funcional de los linfocitos T CD8+ durante la infección crónica, reduciendo así su capacidad para combatir el virus de manera efectiva (Kranen et al., 2022).

Este papel de los linfocitos o células T CD8+ en la lucha contra la infección por VIH se ve aún más limitado con depleción de los linfocitos T CD4+ y el avance de la infección (Gohil et al., 1999). Estos últimos son fundamentales para coordinar una respuesta inmunitaria más robusta y, cuando sus niveles disminuyen, el sistema inmunitario se encuentra en una posición comprometida para contrarrestar la infección de manera eficaz (Serrano Villar et al., 2022).

2.2.9. Infecciones oportunistas

En pacientes seropositivos, la aparición de infecciones oportunistas representa un evento crítico en la evolución de la enfermedad y es un indicador serio de una inmunidad comprometida, lo cual se vuelve preocupante cuando hay una disminución notable de la concentración de linfocitos T CD4+, ya que son cruciales en la defensa del sistema inmunológico; además, cuando la concentración de estas células o linfocitos disminuyen por debajo de ciertos umbrales, como menos de 200 Cel/ μ L, el cuerpo se torna más susceptible a una amplia gama de infecciones que no afectarían a una persona con un sistema inmunológico saludable (Díaz et al., 2003).

En esta categoría se puede incluir pero no limitar a la Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, Candidiasis en diversas formas, Tuberculosis en presentaciones más severas, Toxoplasmosis cerebral, *Klebsiella pneumoniae*, Cryptosporidiosis, Herpes Simplex, Citomegalovirus en formas más severas como retinitis que podría llevar a la ceguera, Cryptococosis, infecciones por Micobacterias No Tuberculosas difíciles de tratar e Histoplasmosis, lo cual resulta en un manejo clínico complejo que requiere una intervención médica temprana y agresiva, incluyendo tratamientos con antibióticos de amplio espectro, antifúngicos y antivirales, así como otras terapias específicas según la infección en cuestión (Díaz et al., 2003)..

2.2.10. Enfermedades oportunistas

Las enfermedades presentadas durante la infección por VIH se asocian como consecuencia de la infección y coinfecciones asociadas en un individuo seropositivo, representando un desafío significativo en la gestión del VIH y son una señal de que el sistema inmunológico del paciente está comprometido; estas enfermedades suelen ser más prevalentes cuando la relación entre los linfocitos T CD8+ y CD4+ está desequilibrada desembocando en un sistema inmunológico debilitado, evidenciado por bajos niveles de CD4+, que hace que el cuerpo sea más vulnerable a una amplia gama de enfermedades oportunistas que van más allá de las infecciones (Vélez de Mendizábal & Torrealdea, 2010).

Entre los ejemplos de enfermedades oportunistas que pueden afectar a pacientes con VIH se incluyen: Herpes Zóster, que provoca erupciones cutáneas dolorosas; Asma bronquial, que puede ser más difícil de controlar y más severo en personas con VIH; Leucocitosis, que puede ser causado por infecciones o medicamentos causando un aumento anormal de la concentración de glóbulos blancos; Enfermedad de Addison, una insuficiencia adrenal que puede estar asociada con el VIH; Trombocitopenia, que puede llevar a problemas de coagulación caracterizado por la disminución del número de plaquetas; Linfoma no Hodgkin, un tipo de cáncer que es mucho más común en personas con VIH avanzado; Hepatitis C coinfección, que puede progresar más a cirrosis y fallo hepático en el contexto del VIH; Encefalopatía por VIH, afectación del cerebro que puede llevar a problemas cognitivos; Retinitis por citomegalovirus (CMV), una infección viral que puede llevar a la ceguera; Osteoporosis, debilitamiento de los huesos que puede ser acelerado por algunos medicamentos antirretrovirales; Dislipidemia, trastornos del perfil lipídico que pueden llevar a enfermedad cardiovascular; y Síndrome de desgaste por VIH, que es la pérdida de peso y debilidad muscular que pueden ser severas (Ruano et al., 2022).

Estas condiciones pueden ser severas y difíciles de tratar en el contexto del VIH, y pueden complicar aún más el cuadro clínico del paciente; el tratamiento de estas enfermedades oportunistas a menudo involucra una combinación de medicamentos específicos para la enfermedad en cuestión, ajustes en la medicación antirretroviral (TAR), y cuidados de soporte. Es esencial mantener un control estricto del estado inmunológico, a través de la monitorización de la carga viral y la concentración de los linfocitos T CD4+, ahora con la inclusión del conteo de linfocitos T CD8+ para prevenir la aparición de estas complicaciones y para adaptar el tratamiento de manera proactiva (Pintos Pascual et al., 2018).

2.2.11. Neoplasias

Las neoplasias representan un riesgo considerable en el manejo clínico de pacientes con VIH, que presentan una función inmunológica debilitada; estudios como los de Rogena et al. (2015), han demostrado la relación entre el sistema inmunológico comprometido y la aparición de diversos cánceres en estos individuos. Existen algunos ejemplos como el carcinoma de células escamosas en áreas como el ano y la boca, cáncer de mama, cáncer de próstata, sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer hepático, entre otros (León Ballesteros et al., 2018). El tratamiento de estas neoplasias es complejo y suele requerir un enfoque integral que combine terapia antirretroviral para fortalecer la función inmunológica, junto con modalidades de tratamiento oncológico estándar como quimioterapia, radioterapia y cirugía (Arango Prado et al., 2020).

2.2.12. Trastornos autoinmunitarios

Estos trastornos se destacan por la reacción del sistema inmunitario contra las células propias del organismo, comprometiendo la integridad de las defensas naturales, pueden ser desafiantes en este contexto; si bien son menos comunes, su presencia puede complicar tanto el diagnóstico como el tratamiento del VIH y del propio trastorno autoinmunitario (Gensous et al., 2018). Según estudios como el de Marinovic (2012), enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES), pueden presentarse de manera más compleja en pacientes con VIH debido a la disfunción inmunológica subyacente; otros trastornos autoinmunitarios como la esclerosis múltiple y artritis reumatoide pueden surgir o agravarse con la infección por VIH, incluso afecciones cutáneas autoinmunitarias como la psoriasis pueden manifestarse con más severidad.

2.2.13. Otros trastornos asociados

Problemas metabólicos como la resistencia a la insulina, el síndrome lipodistrófico y la hiperlipidemia son preocupantes en personas con VIH, ya que estos trastornos aumentan el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (León Ballesteros et al., 2018). De igual manera, la demencia asociada al VIH y otros trastornos neurológicos como la neuropatía periférica, la mielopatía vacuolar son comunes y complican el manejo clínico; la hipertensión arterial (HTA) es otro factor que merece atención especial. Aunque no es una consecuencia directa del VIH, su presencia eleva el riesgo de enfermedades cardiovasculares y renales (Friis Møller et al., 2003).

Otros trastornos cardiovasculares como la aterosclerosis y enfermedades renales como la nefropatía asociada al VIH también son frecuentes en estos pacientes y, otros trastornos óseos como la osteoporosis, problemas psicológicos como la depresión y la ansiedad no son infrecuentes. Cada una de estas condiciones requiere un enfoque de tratamiento especializado que pueda interactuar de forma compleja con la terapia antirretroviral, añadiendo una capa adicional de complejidad al cuidado a largo plazo de los pacientes con VIH (Vega & Espinoza, 2018).

2.3. Técnicas de monitorización de linfocitos en pacientes VIH positivos

2.3.1. Ensayo ELISA

El ensayo ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) se utiliza para la detección y cuantificación de moléculas específicas, como citocinas o proteínas de superficie celular, en muestras biológicas (McLean et al., 2017). En el contexto del VIH, se puede utilizar para medir la concentración de marcadores de activación de linfocitos y otras moléculas relacionadas con la respuesta inmunológica, aunque en la actualidad no se considera como una fuente confiable de detección ni monitoreo del VIH (Alfie et al., 2023). El ensayo ELISA proporciona información complementaria sobre la función y la respuesta de los linfocitos en pacientes con VIH (Malonza et al., 2003).

2.3.2. Ensayo de inmunohistoquímica

El ensayo de inmunohistoquímica se utiliza para visualizar y caracterizar las células presentes en muestras de tejido mediante la detección de marcadores específicos (Tan et al., 2020). En el contexto del VIH, se puede utilizar para identificar y cuantificar los linfocitos T CD4+ y CD8+ presentes en tejidos afectados por la infección (Lucas & Nelson, 2014). El ensayo de inmunohistoquímica proporciona información sobre la distribución espacial de los linfocitos en el tejido y su interacción con otros componentes celulares (Méndez et al., 2017).

2.3.3. Ensayo de inmunofluorescencia

El ensayo de inmunofluorescencia se basa en la detección de anticuerpos marcados con fluorocromos específicos para visualizar, cuantificar las células y sus componentes, como los linfocitos y sus subpoblaciones. Se puede utilizar para analizar la expresión de marcadores de superficie celular en muestras de sangre u otros fluidos biológicos (Yarilin et al., 2015). En el contexto del VIH, el ensayo de inmunofluorescencia permite la detección y cuantificación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ como parte de la evaluación inmunológica de los pacientes (Romero Ruiz et al., 2017).

2.3.4. Citometría de flujo

La citometría de flujo es una técnica analítica de biología celular que se utiliza para caracterizar células individuales basadas en ciertas propiedades físicas y/o químicas (Cossarizza et al., 2019). El fundamento básico de la citometría de flujo es que las células en suspensión fluyen mediante el uso de un fluido (una solución tampón) para transportar células una a una a través de un haz de luz láser, se dispersa la luz y se generan patrones de dispersión que se capturan y analizan mediante detectores (Shapiro, 2003). Los diferentes tipos de células y sus diferentes estados fisiológicos se reflejan en patrones de dispersión distintos y/o en la emisión de fluorescencia si se utilizan marcadores fluorescentes específicos (Herzenberg et al., 2002).

Esta técnica es útil para el conteo y caracterización de subpoblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+ en el estudio y monitorización del VIH mediante el uso de anticuerpos conjugados con fluoróforos específicos que se unen a antígenos de superficie en los linfocitos, como el CD4+ o el CD8+, es posible identificar y cuantificar estas subpoblaciones celulares con alta precisión (Parra Ortega et al., 2019). Este método permite no solo contar las células, sino también evaluar su estado funcional mediante la detección de otras moléculas de superficie o citocinas intracelulares (Perfetto et al., 2004).

Además, de contar las células, la citometría de flujo también puede ser utilizada para aislar subpoblaciones específicas de células en un proceso conocido como clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS, por sus siglas en inglés), la cual es útil en investigaciones que requieren un tipo específico de célula para análisis posteriores (Kubota et al., 2023). La tecnología detrás de la citometría de flujo ha avanzado a lo largo de los años, permitiendo el análisis de múltiples parámetros a la vez, desde la identificación de tipos celulares hasta el estado de activación y el ciclo celular (Nolan & Condello, 2013).

Cuantificación de linfocitos T CD4+ y T CD8+

El monitoreo regular de las subpoblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+ a lo largo del tiempo es esencial para el manejo clínico del VIH (Serrano Villar et al., 2022). La citometría de flujo proporciona esta capacidad de monitoreo de manera detallada y precisa. Los cambios en los niveles de linfocitos T CD4+ y CD8+, así como en la relación CD4+/CD8+, pueden ofrecer pistas valiosas sobre la eficacia de un régimen de tratamiento antirretroviral, por ejemplo, un aumento constante en los niveles de linfocitos T CD4+ y una mejora en la relación CD4+/CD8+ podría indicar una respuesta positiva al tratamiento (Martínez Sanz et al., 2023).

Según Llardo et al. (2023) en su informe técnico publicado en la Revista Internacional de Medicina Bioquímica, se establece un protocolo robusto para el conteo de linfocitos T CD4+ y CD8+ utilizando el citómetro FACSLyrics, equipo que se muestra en la figura 5. El protocolo inicia con la preparación meticulosa de una muestra de sangre extraída del paciente y la subsiguiente lisis de eritrocitos para eliminar células rojas innecesarias.

Se incorporan entonces anticuerpos marcados con fluorocromos que se adhieren a los antígenos CD4+ y CD8+ en los linfocitos. Tras la calibración rigurosa del citómetro, las células se dirigen a través de un haz de luz láser. La luz emitida por los fluorocromos es capturada y analizada, lo que permite una cuantificación precisa de las células objetivo. El software de análisis asociado al FACSLyric procesa estas señales para identificar y cuantificar las subpoblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+. Además, el método permite calcular la relación CD4+/CD8+, un indicador vital para evaluar el estado inmunológico del paciente, en condiciones como el VIH. Este protocolo ofrece datos detallados y precisos, fundamentales para el monitoreo clínico.

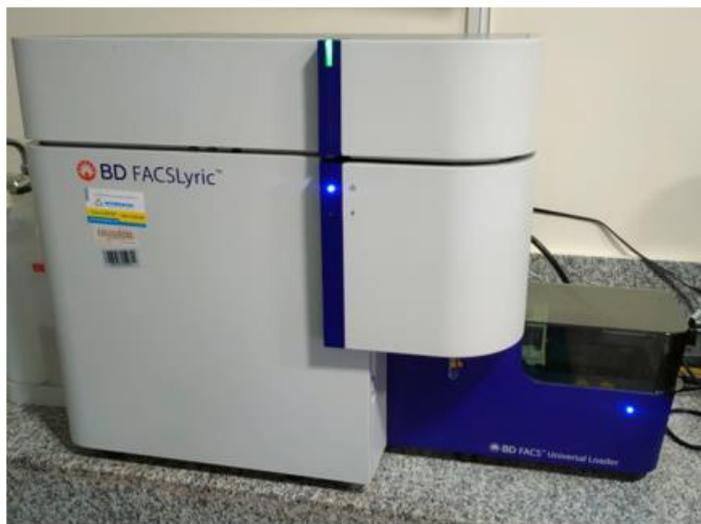


Figura 5. Citómetro de flujo FACSLyric

Fuente: (El Autor, 2023)

Se considera la relación CD4+/CD8+ como un marcador integral del estado inmunológico; una relación invertida (menor a 1) indica una respuesta inmune comprometida, en el contexto de enfermedades como el VIH, motivo por el cual este enfoque integrado en el análisis de ambos tipos de linfocitos proporciona una visión más completa del estado inmunológico del paciente (Cervero et al., 2016).

Para diferenciar y contar los linfocitos T CD4+ y CD8+ mediante la citometría de flujo, se utiliza anticuerpos específicos etiquetados que se adhieren a proteínas de superficie en cada tipo de linfocito (Parra Ortega et al., 2019). Estas células marcadas son luego canalizadas a través de un haz de luz láser en el citómetro para su identificación y conteo, con los recuentos absolutos expresados en células por microlitro de sangre; un recuento disminuido de linfocitos T CD4+ es un indicador de inmunosupresión, mientras que un recuento muy bajo o muy alto de linfocitos T CD8+ puede señalar riesgos en infecciones virales y ciertos tipos de cáncer (Burón & Suárez, 2018).

2.4. Interpretación clínica de niveles de linfocitos T CD4+ y CD8+

2.4.1. Variabilidad de niveles de linfocitos T CD4+ ante la infección con VIH

Durante la infección por VIH, los niveles de linfocitos T CD4+ son críticos para evaluar la gravedad de la enfermedad y el estado inmunológico del paciente (Martínez Sanz et al., 2023). Estos niveles pueden fluctuar debido a varios factores como la carga viral y la salud general del individuo (Hernández et al., 2018). Un conteo de linfocitos T CD4+ inferior a 200 células/mm³ es una señal de alerta para inmunosupresión severa y marca la necesidad de tratamiento antirretroviral inmediato, según señala la literatura científica (Geltzeiler et al., 2020).

Los valores referenciales de linfocitos T CD4+ en una persona sana varían entre 479 y 1792 células/μL (Arango Prado et al., 2020). Estos rangos sirven como un punto de comparación útil para evaluar los niveles en pacientes con VIH, para determinar la necesidad de intervenciones médicas (Arango Prado et al., 2020).

El monitoreo continuo de estos niveles en relación con los valores referenciales permite adaptar el tratamiento antirretroviral según la respuesta del sistema inmunológico del paciente a lo largo del tiempo (Boza Cordero, 2017). Una disminución significativa en los niveles de linfocitos T CD4+ en comparación con los valores normales indicar un riesgo aumentado de infecciones oportunistas y requeriría un ajuste en el tratamiento (Hernández et al., 2018).

2.4.2. Variabilidad de niveles de linfocitos T CD8+ ante la infección con VIH

La monitorización de los niveles de linfocitos T CD8+ en el contexto de la infección por VIH ofrece una perspectiva vital para una comprensión integral del estado inmunológico del paciente (Kranen et al., 2022). Los niveles de estos linfocitos son sensibles a las fluctuaciones causadas tanto por la actividad viral como por la respuesta del sistema inmunológico del huésped (Martínez Sanz et al., 2023). Cuando los niveles de linfocitos T CD8+ aumentan, esto indica una respuesta inmunológica robusta, lo cual es un signo alentador de supresión viral efectiva (Arango Prado et al., 2020). Sin embargo, hay un lado oscuro: niveles exorbitantes de linfocitos T CD8+ pueden servir como una bandera roja para condiciones inflamatorias crónicas y deterioro progresivo del sistema inmunológico (Serrano Villar et al., 2022).

En el marco de la salud general, los linfocitos T CD8+ suelen presentar un rango de valores de 248 a 1101 células/ μ L, si un paciente muestra niveles elevados de linfocitos T CD8+ que superan este rango referencial, se hace necesaria una evaluación más rigurosa (Arango Prado et al., 2020). Tal anomalía podría indicar un estado inflamatorio crónico o incluso un deterioro avanzado del sistema inmunológico, y por lo tanto requeriría una revisión y ajuste del régimen de tratamiento antirretroviral (McMichael et al., 2009).

2.4.3. Limitaciones en la monitorización de pacientes seropositivos para VIH

La monitorización de linfocitos, las subpoblaciones linfocitos T CD4+ y CD8+, en pacientes seropositivos para VIH es una herramienta fundamental pero no exenta de desafíos y limitaciones (Hernández et al., 2018). Una de las principales limitaciones es la variabilidad interindividual en la respuesta inmunológica, es decir, dos individuos con niveles similares de carga viral pueden tener respuestas inmunológicas diferentes, lo que afecta los niveles de linfocitos y, por lo tanto, puede influir en las decisiones terapéuticas (Martínez Sanz et al., 2023) Este fenómeno de variabilidad hace que la interpretación de los resultados de laboratorio sea más compleja y requiere un enfoque individualizado en la gestión del paciente (Organización Panamericana de la Salud, 2021).

Otro aspecto a considerar son las fluctuaciones temporales en los niveles de linfocitos, que pueden estar sujetas a una variedad de factores externos, como el estado de salud general, el estrés y la presencia de comorbilidades por lo cual estas condiciones pueden no solo alterar los niveles de linfocitos, sino que también pueden complicar la interpretación de los resultados de las pruebas (Kranen et al., 2022). Además, la ejecución misma de las técnicas de monitorización exige equipos especializados y personal capacitado, motivo por el cual esta necesidad limita la disponibilidad de pruebas de monitorización en entornos con recursos escasos y puede resultar en un seguimiento subóptimo del estado del paciente (Parker & Aggleton, 2003).

Por último, la interpretación de los resultados de la monitorización de linfocitos no puede hacerse en un vacío clínico (Parra Ortega et al., 2019). Debe integrarse en un contexto más amplio que incluye otros parámetros de seguimiento del paciente, como la carga viral, el estado nutricional y la presencia de infecciones oportunistas o enfermedades crónicas (Kranen et al., 2022). Según la Organización Panamericana de la Salud (2021), la interpretación debe ser multidimensional y adaptada al contexto clínico específico del paciente para una gestión eficaz de la infección por VIH.

Capítulo 3

Materiales y métodos

3.1. Recolección de las muestras sanguíneas

La investigación se llevó a cabo utilizando muestras clínicas de individuos afectados por el VIH, extraídas en la Unidad Técnica de Genética y Molecular en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en Guayaquil. Este proceso tuvo lugar durante las siete semanas comprendidas entre la tercera semana de abril y la tercera semana de junio, periodo durante el cual se recogieron 1,241 muestras. El equipo especializado del mencionado departamento efectuó la recolección de sangre periférica de los pacientes, siguiendo las pautas descritas por Arango Prado et al. (2020).

Para evitar la coagulación de las muestras, se almacenaron en tubos de vacío con anticoagulante, conforme al método establecido por Parra Ortega et al. (2019). Estas muestras se procesaron dentro de las dos horas posteriores a su obtención. Cabe subrayar que la recolección de estas muestras es una operación rutinaria, dado que se requiere un seguimiento trimestral del estado del VIH en cada paciente, este seguimiento es parte de los servicios provistos por el área de genética y biología molecular del hospital (Organización Panamericana de la Salud, 2019).

En este estudio la base de datos consolidada incluyó las siguientes columnas: “Código”, “Petición”, “Historia Clínica”, “Paciente”, “Sexo”, “Edad”, “Ratio CD4+/CD8+”, “CD4+ Abs”, “CD8+ Abs”, “Complicaciones Asociadas” Y “Observación”, debido a que todos estos datos nos proporcionan más información con respecto al estado del paciente, diversos factores como solicitudes médicas, historiales clínicos, niveles absolutos de linfocitos T CD8+ y CD4+ (en Cel/ μ L), además de información detallada sobre infecciones, enfermedades y complicaciones concurrentes revisadas en la historia clínica. Los valores de referencia empleados para las métricas clínicas se basaron en las directrices del hospital y el artículo científico publicado por Arango Prado (2020) llamado "Caracterización de los Inmunofenotipos Linfocitarios de Sangre Periférica en Pacientes con Cáncer" (anexo 1).

3.2. Análisis de las muestras obtenidas mediante citometría de flujo

Se utilizó el citómetro de flujo FACSLyrics y el reactivo BD Multitest™ CD3/CD8/CD45/CD4 para el análisis de subpoblaciones linfocitarias. El procedimiento que se siguió está basado en un método específico propuesto por BD Biosciences (2017). Todos los detalles técnicos y protocolares del procedimiento están detallados a continuación. Es relevante señalar que también se pueden consultar imágenes del proceso en el Anexo 2.

Primero, se homogenizó la muestra en un agitador roller durante un intervalo de 10 a 15 minutos. Se añadió luego 20 µL de anticuerpos monoclonales para los antígenos CD4+ y CD8+ a un tubo Trucount que contiene una perla con fluorocromos correspondientes al panel del estudio. A este tubo mediante pipeteo invertido se incorporó 50 µL de la muestra de sangre periférica. La muestra se llevó a agitación en un vórtex por un tiempo de 10 a 15 segundos y se incubó 15 minutos a temperatura ambiente en ausencia de luz. Se añadió al tubo solución de lisis de glóbulos rojos en una concentración de 450 µL, se agitó de nuevo en un vórtex durante 15 segundos y se incubó otra vez en las mismas condiciones por 15 minutos adicionales.

Finalmente, la suspensión celular preparada se cargó en el citómetro para su análisis. El equipo generó histogramas y diagramas de dispersión para linfocitos T CD4, CD8, CD3 y CD45 positivos y negativos como se puede visualizar en el anexo 3, permitiendo la diferenciación y análisis de linfocitos T y B. Estos gráficos ofrecieron un panorama detallado sobre la distribución y las relaciones entre las distintas subpoblaciones de linfocitos.

3.3. Cálculo de ratio CD4+/CD8+

Para estrechar el enfoque del análisis, se emplearon criterios específicos de filtrado, centrados en una proporción CD4+/CD8+ baja (< 0.8) como un indicativo de que el sistema inmunitario se encuentra comprometido (Kranen et al., 2022). No obstante, este indicador no es cien por ciento concluyente, por lo cual el análisis debe manejarse de manera minuciosa evaluando cada una de las concentraciones de linfocitos T CD4+, T CD8+, motivo por el cual se utilizaron las referencias propuestas en el estudio de Arango Parado (2020), según se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Referencias de niveles de linfocitos T CD4+, T CD8+ y ratio CD4+/CD8+

Linfocito	Rango normal de concentración (Cel/μL)
T CD4+	479 - 1792
T CD8+	248 - 1101
Ratio CD4+/CD8+	0.80 – 3.92

Fuente: (Arango Prado, 2020)

Para obtener el valor del ratio, se utilizó la siguiente fórmula ilustrada en la figura 6:

$$\text{Ratio CD4+/CD8+} = \frac{\text{Recuento absoluto de CD4 +}}{\text{Recuento absoluto de CD8 +}}$$

Figura 6. Fórmula para el cálculo de ratio CD4+/CD8+

Fuente: (Geltzeiler et al., 2020)

Donde:

Encontramos una división entre el "Recuento de CD4+ absoluto" y el "Recuento de CD8+ absoluto" en medidas expresadas en células por microlitro de sangre (Cel/μL) que se obtienen como resultado final reportado en la citometría de flujo.

3.4. Tamaño de la muestra

Se aplicó la fórmula "Tamaño de la muestra para poblaciones finitas", para determinar el tamaño de muestra, la misma que ha sido ajustada a lo largo de los años. Véase la fórmula detallada en la figura 7.

$$n = \frac{N \times Z^2 \times p \times (1 - p)}{(N - 1) \times E^2 + Z^2 \times p \times (1 - p)}$$

Figura 7. Fórmula para el cálculo del tamaño de muestra

Fuente: (Villavicencio Caparó, 2018)

- N : tamaño de la población
- Z : valor Z en relación al nivel de confianza
- p : proporción de atributo para la población
- E : margen de error

3.5. Análisis estadístico

El tamaño de la muestra resultante fue sometido a un filtro adicional que consistió en utilizar los valores sobreexpresados de linfocitos T CD8+ y, luego se realizó una categorización de las complicaciones asociadas presentadas, la misma que resultó en las siguientes variables de estudio “Monitoreo”, “Infecciones”, “Neoplasias”, “Trastornos autoinmunes”, “Trastornos cardiovasculares”, “Trastornos endocrinos”, “Trastornos gastrointestinales”, “Trastornos Hematológicos”, “Trastornos metabólicos”, “Trastornos musculoesqueléticos” y “trastornos Respiratorios”, donde a cada variable se les asignó los valores sobreexpresados de CD8+ absoluto que fueron reportados en los ensayos experimentales (Arango Prado et al., 2020). Este sistema de categorización facilitó la posterior evaluación estadística, permitiendo un análisis más profundo y matizado de las condiciones inmunológicas de los participantes del estudio (Arango Prado et al., 2020).

Se empleó un modelo de análisis de componentes principales (ACP) con el objetivo principal de determinar si los niveles sobreexpresados de linfocitos T CD8+ sirven como indicadores predictivos para la identificación de complicaciones asociadas al VIH en personas con seropositivos. El análisis fue llevado a cabo utilizando el software “IBM SPSS Statistics 26”.

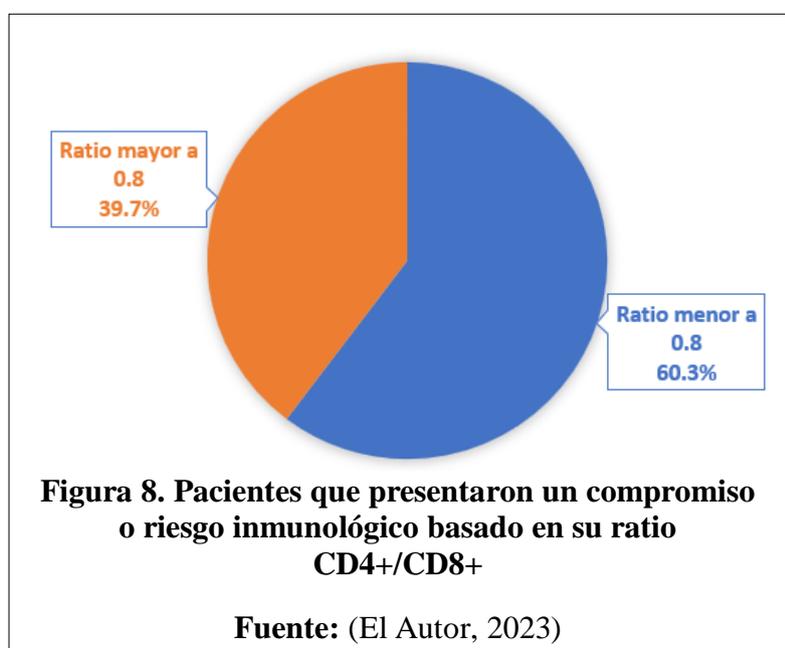
Capítulo 4

Resultados y discusión

4.1. Procesamiento y evaluación estadística de datos

4.1.1. Cálculo de ratio

La muestra total abarcó a 1241 individuos, todos diagnosticados con VIH. Mediante la utilización del ratio $CD4+/CD8+$ como indicador de la vulnerabilidad inmunológica, buscamos identificar a aquellos pacientes que mostraban signos de compromiso inmunológico significativo. De la población estudiada, el 60.3% que corresponde a 748 pacientes cumplen con esta característica según el valor de su ratio $CD4+/CD8+$ el mismo que se encontraba bajo en comparación con el rango normal referencial (ver tabla 4), indicando que la concentración de linfocitos T $CD4+$ en sangre es menor que la de linfocitos T $CD8+$; sin embargo, el criterio indica que un sistema inmunológico sano presenta una concentración de linfocitos T $CD4+$ mayor a la de T $CD8+$. Estos datos no solo subrayan la pertinencia de este ratio como herramienta diagnóstica, sino que también evidencian una proporción considerable de pacientes que podrían beneficiarse de una revisión y adaptación de su plan de tratamiento. (ver figura 8).



Además, al considerar el contexto local y las particularidades del perfil de interpretación clínica actual, este puede requerir una revisión de sus protocolos y la posible implementación de estrategias específicas para atender a esta subpoblación vulnerable. Según el artículo propuesto por Lu et al. (2015), aunque el TAR puede mejorar el recuento de células T CD4+, a menudo no normaliza el ratio, lo que indica inflamación continua y posible envejecimiento inmunológico.

El ratio bajo se ha vinculado también con cambios en ciertas enzimas y células que sugieren un papel clave de la activación inmunitaria. También, este estudio mostró que un bajo ratio CD4+/CD8+ está relacionado con una mayor actividad de la enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y con un aumento en el ratio kynurenina/triptófano, indicando que las células mieloides podrían jugar un papel importante en la activación inmunitaria en estos pacientes (Huengsborg et al., 1998).

4.1.2. Cálculo de tamaño de la muestra

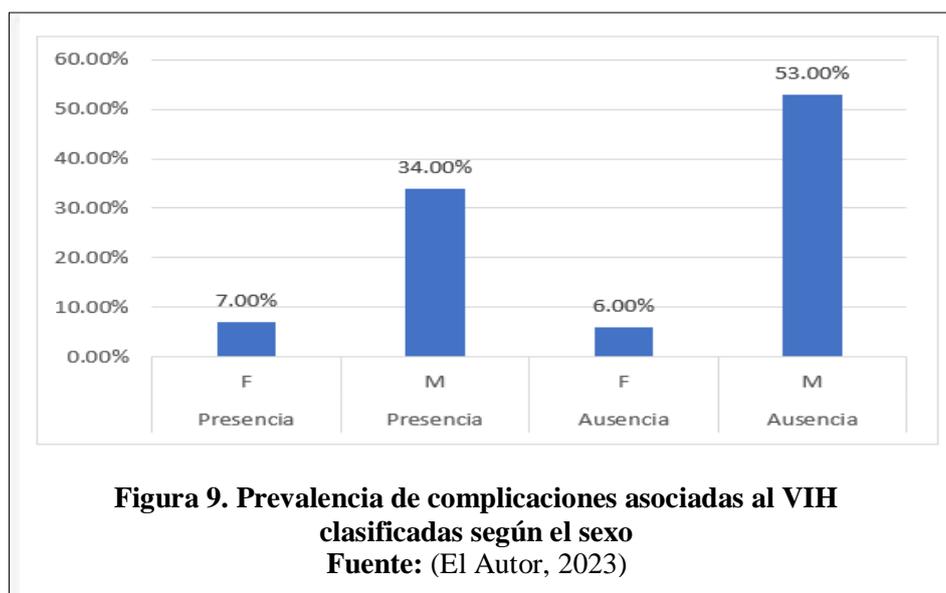
La fórmula estadística utilizada resultó en la obtención de una muestra de 255 pacientes, la misma que fue suficiente para obtener resultados estadísticos significativos y representan el 34% del subconjunto de 748 pacientes y alrededor del 20.5% de la muestra total inicial de 1241 pacientes respectivamente. Este cálculo sienta las bases para la implementación y evaluación de nuevos protocolos de tratamiento.

4.1.3. Prevalencia de complicaciones asociadas al VIH

Se seleccionaron 157 pacientes que presentaron niveles sobreexpresados de linfocitos T CD8+ y se evaluó la frecuencia de estos para distintos casos:

a. **Según el sexo**

La frecuencia del sexo con relación a complicaciones asociadas al VIH se muestra a continuación según la figura 9.



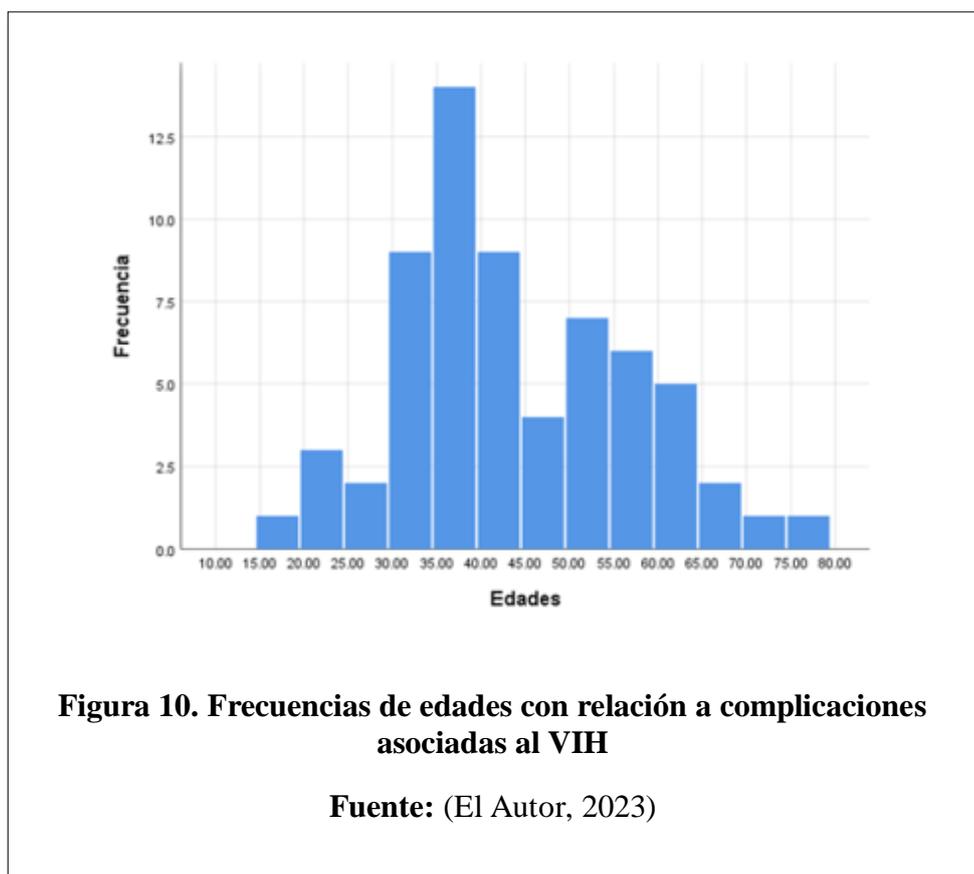
Los resultados de este estudio realizado en el año 2023 sobre la prevalencia de complicaciones asociadas al VIH muestran una incidencia significativa más alta en hombres (33.75%) en comparación con mujeres (7,00%). Este hallazgo cobra mayor relevancia al ser contrastado con los datos del Boletín Anual de VIH/SIDA del año 2020. Según este boletín, la mayoría de los tamizajes para el VIH se realizaron en mujeres, representando un 83.9% del total, mientras que los hombres constituyeron solo el 16.10% de los tamizajes, una disparidad que sugiere la posibilidad de diferencias en el acceso a la atención médica entre géneros y variaciones en la percepción del riesgo asociado con la enfermedad (Abdulghani et al., 2020). Por otro lado, en este estudio, un 52,86 % de los hombres no presentaron complicaciones, en comparación con el 5.73% de las mujeres que tampoco las tuvieron. Los resultados indican que hay una prevalencia significativa con un número mayor de complicaciones de salud en hombres en comparación con mujeres en esta muestra. Además, una mayoría de los participantes no presentó complicaciones, aunque esta proporción es más alta para los hombres.

En el año 2020, según el Boletín Anual de VIH/SIDA del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2021), se notificaron 3.823 casos nuevos de VIH/SIDA en Ecuador. De estos casos, el 72% correspondió a hombres y el 28% a mujeres. Es importante mencionar que la Razón Hombre - Mujer en el Ecuador es 2:1, lo que significa que, por cada dos hombres con la enfermedad, hay una mujer afectada.

Este desequilibrio reportado podría indicar la necesidad de reevaluar y redirigir los recursos de salud pública para mejorar la detección temprana y el tratamiento en la población masculina. Además, el boletín de 2020 destacó una disminución significativa en los tamizajes, atribuida a la pandemia de COVID-19. Este descenso podría haber llevado a diagnósticos más tardíos, lo que a su vez podría explicar el aumento en la prevalencia de complicaciones observado en el estudio de 2023.

b. Según la edad

La frecuencia de edades con relación a complicaciones asociadas al VIH se muestra a continuación según la figura 10.



La distribución de las edades en pacientes con sobreexpresión de linfocitos T CD8+ y complicaciones asociadas al VIH revela una serie de tendencias que ofrecen importantes datos sobre la eficacia de los tratamientos y la evolución de la enfermedad. Es fundamental destacar el pico que ocurre en el grupo de 35 a 40 años, siendo el que presenta la frecuencia más alta. Esto se interpreta como un acumulado de complicaciones que se agravan con el tiempo, debido a factores como la "fatiga del tratamiento", una menor adherencia a los regímenes de medicación, o el inicio de comorbilidades que complican la situación (Barrera Espinoza et al., 2021).

Los grupos de 30 a 35 y 45 a 50 años experimentaron una disminución en la frecuencia a comparación del rango anterior. Este descenso está asociado con una mejor adaptación a los regímenes de tratamiento, lo que resultó en una reducción en la incidencia de complicaciones. El grupo de 15 a 20 años, esta muestra la frecuencia más baja, lo cual podría interpretarse como una menor incidencia de complicaciones asociadas al VIH, debido a una menor exposición al virus y a efectivas estrategias de prevención. Este fenómeno se debe a que aquellos que llegan a estas edades han logrado gestionar las complicaciones asociadas al VIH, gracias a sistemas inmunológicos más robustos o al ajuste en los regímenes de tratamiento a lo largo del tiempo (Alcamí & Coiras, 2011).

Al examinar los casos de VIH/SIDA y la mortalidad relacionada con la enfermedad en Ecuador desde 1997 hasta 2020 mostrados en Boletín Anual de VIH/SIDA del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2021), queda claro que ha habido un aumento constante en los casos reportados, en la última década (2010-2020).

Esta tendencia se ha centrado en personas en edades sexuales activas que según expertos se encuentra entre los 30 y 40 años, lo que destaca la necesidad de abordar la educación y la prevención en este grupo demográfico; la relación entre las tasas de casos y el comportamiento inadecuado en las relaciones sexuales, junto con la ausencia de métodos preventivos, subraya la importancia de intensificar los esfuerzos de educación y promoción de la salud para reducir el riesgo de infección (Bushman et al., 2012).

4.1.4. Análisis de componentes principales

De los 255 pacientes estudiados se seleccionaron 157 pacientes que presentaron sobreexpresión en sus niveles de linfocitos T CD8+ y se analizaron los datos obteniendo los siguientes resultados:

Matriz de correlaciones

En el análisis de componentes principales, las cargas factoriales sirven para interpretar la relación entre las variables originales y los componentes identificados. Un valor alto de carga factorial, cercano a 1 o -1, tiene significados importantes, de acuerdo a siguiente criterio:

- Si el valor es cercano a 1, esto indica que la variable en cuestión está correlacionada de forma positiva con un componente específico, convirtiéndola en un predictor crucial para las complicaciones del VIH asociadas a ese componente.
- Un valor cercano a -1 señala una fuerte correlación negativa entre la variable y el componente, implicando que cuando una variable aumenta, la otra tiende a disminuir, y viceversa; esto también la convierte en un predictor crucial, pero en sentido inverso.
- Un valor bajo de carga factorial, cercano a 0, sugiere que la variable tiene una correlación débil o incluso irrelevante con el componente particular, de tal forma que, no contribuye a explicar la variabilidad de las complicaciones asociadas al VIH.

En el caso de estudio propuesto sobre el VIH, si se encuentra que la variable relacionada con una complicación clínica, como podría ser la complicación asociada al VIH con sobreexpresión de linfocitos T CD8+, tiene una carga factorial cercana a 1 en un componente específicamente relacionado con “trastornos cardiovasculares”, se puede concluir que esta variable es un factor significativo para entender y predecir los riesgos cardiovasculares en pacientes con VIH.

Se muestra en el siguiente cuadro como cada variable se correlaciona con las demás, La fuerte correlación positiva de 0.903 entre "Monitoreo" e "Infecciones" sugiere una relación estrecha entre altos niveles de CD8+ en estas dos variables. Sin embargo, la correlación negativa de -0.179 entre "Monitoreo" y "Trastornos cardiovasculares" indica que un alto recuento de CD8+ en estas dos variables no implica un mayor riesgo de trastornos cardiovasculares (ver tabla 5).

Tabla 5. Matriz de correlaciones

	Monitoreo	Infecciones	Neoplasias	Trastornos cardiovasculares	Trastornos gastrointestinales	Trastornos hematológicos	Trastornos metabólicos
Monitoreo	1	0.903	0.13	-0.179	0.523	0.294	0.625
Infecciones	0.903	1	0.536	-0.165	0.126	0.676	0.242
Neoplasias	0.13	0.536	1	0.153	-0.66	0.98	-0.689
Trastornos cardiovasculares	-0.179	-0.165	0.153	1	0.196	0.011	-0.323
Trastornos gastrointestinales	0.523	0.126	-0.66	0.196	1	-0.59	0.864
Trastornos hematológicos	0.294	0.676	0.98	0.011	-0.59	1	-0.545
Trastornos metabólicos	0.625	0.242	-0.689	-0.323	0.864	-0.545	1

Fuente: (El Autor, 2023)

Comunalidades

Los valores de 1.000 en la matriz de comunalidades sugieren que los componentes extraídos explican la varianza de cada variable dependiente, lo cual refuerza la eficacia del modelo estadístico empleado (ver tabla 6).

Tabla 6. Comunalidades

	Inicial	Extracción
Monitoreo	1.000	1.000
Infecciones	1.000	1.000
Neoplasias	1.000	1.000
Trastornos cardiovasculares	1.000	1.000
Trastornos gastrointestinales	1.000	1.000
Trastornos hematológicos	1.000	1.000
Trastornos metabólicos	1.000	1.000

Fuente: (El Autor, 2023)

Varianza total explicada

El primer componente principal explica el 46.814% de la varianza, seguido por el segundo con el 37.240%, y el tercero con el 15.947%. La suma acumulada del 100% de la varianza explicada demuestra la eficacia del ACP en capturar la estructura subyacente de los datos (ver tabla 7).

Tabla 7. Varianza total explicada

Componente	Autovalores iniciales		
	Total	% de varianza	% acumulado
Monitoreo	3.277	46.814	46.814
Infecciones	2.607	37.240	84.053
Neoplasias	1.116	15.947	100.000
Trastornos cardiovasculares	5.256E-16	7.509E-15	100.000
Trastornos gastrointestinales	1.970E-16	2.815E-15	100.000
Trastornos hematológicos	-8.029E-17	-1.147E-15	100.000
Trastornos metabólicos	-4.646E-16	-6.636E-15	100.000

Fuente: (El Autor, 2023)

Matriz y gráfico de componente

En el caso de estudio propuesto, para evaluar como cada componente queda explicado por las variables que contiene, se utiliza el mismo criterio propuesto para la matriz de correlaciones, el cual indica los siguientes escenarios:

- Correlación positiva (cercana a 1).
- Correlación negativa (cercana a -1).
- Correlación débil (cercana a 0).

Como resultado se obtuvo que, en el primer componente, "Riesgo de Neoplasias", la variable "Neoplasias" tiene el valor más alto (0.956). Este valor elevado indica que "Neoplasias" es la variable que más contribuye a la variabilidad en este componente, siendo un indicador clave para evaluar el riesgo de desarrollar neoplasias en la población estudiada. En el segundo componente, llamado "Riesgo Inmunológico", "Monitoreo" e "Infecciones" muestran los valores más altos (0.986 y 0.957 respectivamente), sugiriendo que son factores fundamentales en la variabilidad del riesgo inmunológico, y podrían ser relevantes para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades infecciosas o condiciones inmunológicas. Finalmente, en el tercer componente, "Riesgo Cardiovascular", la variable "Trastornos cardiovasculares" presenta el valor más alto (0.965), señalando su importancia crítica en la variabilidad de los factores de riesgo cardiovascular. Estos valores altos en cada componente son fundamentales para entender la estructura subyacente de los datos y permiten interpretaciones más precisas y la toma de decisiones más informada en el ámbito clínico. Para más detalles, consulte la tabla 8.

Tabla 8. Matriz de componentes

	Componente		
	Riesgo de neoplasias	Riesgo inmunológico	Riesgo cardiovascular
Monitoreo	-0.151	0.986	0.074
Infecciones	0.288	0.957	0.032
Neoplasias	0.956	0.269	0.118
Trastornos cardiovasculares	0.108	-0.237	0.965
Trastornos gastrointestinales	-0.843	0.372	0.388
Trastornos hematológicos	0.900	0.435	0.018
Trastornos metabólicos	-0.851	0.512	-0.113

Fuente: (El Autor, 2023)

Para una visualización más intuitiva de las relaciones multidimensionales entre las variables y los componentes principales identificados, véase la Figura 11.

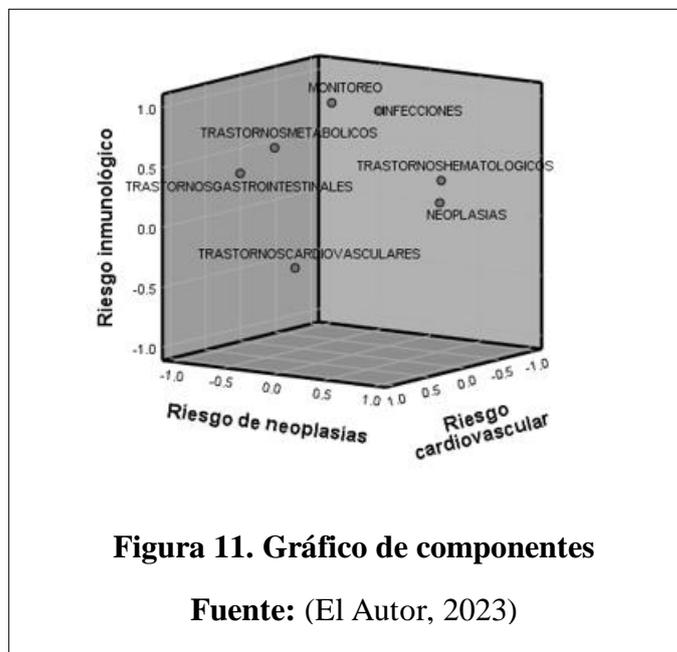


Figura 11. Gráfico de componentes

Fuente: (El Autor, 2023)

Matriz de coeficiente de puntuación de componente

Esta matriz de componentes, derivada de un análisis de componentes principales (ACP), revela relaciones intrincadas entre distintas variables médicas y los factores latentes que representan. En el "componente de riesgo de neoplasias," la variable "Neoplasias" tiene el valor más alto, que es en realidad de 0.956 según la matriz. Esto señala una fuerte correlación entre este componente y el riesgo de desarrollar neoplasias, lo que convierte a esta variable en un indicador crucial para comprender la variabilidad subyacente en este factor latente.

En el "componente de riesgo inmunológico," la variable "Monitoreo" tiene un coeficiente destacado de 0.986, según la matriz. Este alto valor sugiere que los niveles de monitoreo, relacionados con la cantidad de linfocitos como CD8+, son un determinante clave en la puntuación de este componente. Esto podría tener aplicaciones importantes en el seguimiento clínico de enfermedades infecciosas o autoinmunes.

Por último, en el componente “Riesgo cardiovascular,” la variable “Trastornos cardiovasculares” registra el coeficiente más elevado de 0.965. Esta alta correlación indica que esta variable ejerce una influencia preponderante en la puntuación del tercer componente, lo cual podría ser de vital importancia para la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Los coeficientes altos en estos componentes son fundamentales para entender la estructura de los factores latentes y, en consecuencia, para interpretar los resultados del ACP en un contexto clínico (ver tabla 9). Este análisis detallado permite una mejor caracterización de los pacientes, lo que podría ser crucial para la implementación de intervenciones clínicas más precisas y personalizadas.

Tabla 9. Matriz de coeficiente de puntuación de componente

	Componente		
	1	2	3
Monitoreo	-0.046	0.378	0.066
Infecciones	0.088	0.367	0.029
Neoplasias	0.292	0.103	0.106
Trastornos cardiovasculares	0.033	-0.091	0.865
Trastornos gastrointestinales	-0.257	0.143	0.348
Trastornos hematológicos	0.275	0.167	0.016
Trastornos metabólicos	-0.260	0.197	-0.102

Fuente: (El Autor, 2023)

Matriz de covarianzas de puntuación de componente

Esta matriz muestra que todos los valores son 1.000 en la diagonal y 0.000 en los elementos fuera de la diagonal. Esto indica que cada componente es independiente de los otros, sin ninguna covarianza. Los componentes no están relacionados entre sí de ninguna manera estadísticamente significativa (ver tabla 10).

Tabla 10. Matriz de covarianzas de puntuación de componente

Componente	1	2	3
Riesgo de neoplasias	1.000	0.000	0.000
Riesgo inmunológico	0.000	1.000	0.000
Riesgo cardiovascular	0.000	0.000	1.000

Fuente: (El Autor, 2023)

En un estudio liderado por Kranen (2022), se examinó cómo los niveles de linfocitos T CD8+ estaban vinculados a la efectividad de la terapia antirretroviral (TAR), la investigación demostró que tras recibir TAR, los niveles de linfocitos T CD8+ tendían a subir, lo cual estaba relacionado con mejoras tanto en el conteo de linfocitos T CD4+ como en la función del sistema inmunitario; otro estudio realizado por Abdulghani et al. (2020) sugirió que el seguimiento de estos niveles de linfocitos T CD8+ podría ser un método eficaz para evaluar la respuesta a la TAR en personas con VIH; Sin embargo, es importante considerar que estos indicadores podrían variar según factores como la etnia y el entorno.

El VIH es un virus que afecta el sistema inmunológico, dando lugar a diversas complicaciones médicas; estas pueden incluir desde inmunodeficiencia y enfermedades autoinmunitarias hasta infecciones oportunistas y trastornos linfoproliferativos, según un estudio de Farfán Cano et al. (2021), tales complicaciones eran prevalentes cuando se producían infecciones concurrentes con otros virus como la toxoplasmosis o el citomegalovirus, que debilitan aún más el sistema inmunológico.

Investigaciones más recientes, como la de Cervero et al. (2016), han enfatizado la importancia de monitorizar los niveles de linfocitos T CD8+ para evaluar el estado de salud de los pacientes con VIH. Este tipo de seguimiento, cuando se combina con el conteo de linfocitos T CD4+, mejora la precisión en la predicción de la progresión de la enfermedad. De hecho, la relación entre los niveles de ambos tipos de linfocitos resulta ser un mejor indicador del curso de la enfermedad que el conteo absoluto de cualquiera de los dos tipos de células. Así, la vigilancia de estos indicadores, los niveles de linfocitos T CD8+, es crucial tanto para evaluar la efectividad de las TAR como para el seguimiento de posibles comorbilidades.

Conclusiones

- En el perfil de interpretación clínico actual del VIH, la cuantificación de linfocitos T CD8+ es esencial para analizar variables dependientes del estado de la infección y establecer relaciones entre complicaciones asociadas a su sobreexpresión. La citometría de flujo desempeña un papel crucial en este contexto, permitiendo no solo la evaluación precisa de diferentes tipos de linfocitos como los T CD8+ y T CD4+, sino también su clasificación en distintos estados de activación y función mediante el uso de múltiples marcadores fluorescentes proporcionando una perspectiva más detallada y dinámica de la inmunopatología asociada al VIH.
- El cálculo de la ratio CD4+/CD8+ evalúa la sinergia entre los linfocitos T CD8+ y T CD4+, se identificaron desviaciones en la distribución de linfocitos T CD8+ en ciertos grupos de edad, particularmente entre los 15-25 y 30-40 años. Esto no solo apunta a factores etarios o sociales que necesitan más investigación, sino que también abre la posibilidad de refinar y actualizar el perfil clínico actual del VIH para un tratamiento más personalizado y efectivo.
- El uso del Análisis de Componentes Principales (ACP) en este estudio resultó ser beneficioso para alcanzar el propósito de obtener una visión general de la interacción entre la sobreexpresión de Linfocitos T CD8+ y las complicaciones asociadas al VIH. Este análisis reveló que los riesgos pueden clasificarse en tres componentes principales: Riesgo de neoplasias, Riesgo inmunológico y Riesgo cardiovascular. Estos componentes son estadísticamente independientes, lo que sugiere que las diferentes comorbilidades podrían no estar interconectadas y podrían atribuirse a factores distintos. Basándonos en estos hallazgos, se recomienda que las futuras investigaciones se enfoquen en los grupos de edad de 15-25 y 30-40 años para comprender mejor los factores subyacentes. También es crucial investigar más a fondo las disparidades de género en las complicaciones asociadas con el VIH. Desde la perspectiva clínica, se aconseja tener en cuenta factores como el sexo y edad del paciente para realizar un seguimiento más personalizado.
- Los datos obtenidos en este estudio, centrándose en la cuantificación de los linfocitos T CD8+, representan un recurso esencial para la implementación de campañas educativas y la asignación de recursos hacia los grupos más en riesgo. En resumen, este estudio no solo cumple con sus objetivos planteados, sino que

también establece un camino claro para futuras investigaciones y mejoras en la atención clínica y las políticas relacionadas con el VIH y sus comorbilidades asociadas.

Recomendaciones

- Considerar la incorporación rutinaria del monitoreo de linfocitos T CD8+ en la evaluación clínica del VIH. Esta práctica puede ofrecer una comprensión más detallada de la progresión de la enfermedad y permitir intervenciones clínicas más precisas y personalizadas.
- Enfatizar la importancia en la atención a los grupos de edad de 15-25 y 30-40 años, donde se han identificado desviaciones en la distribución de linfocitos T CD8+. Las investigaciones adicionales en estos grupos pueden revelar factores etarios o sociales que contribuyen a estas desviaciones y cómo impactan en la progresión y tratamiento del VIH.
- Fomentar investigaciones adicionales que se centren en las disparidades de género en las complicaciones asociadas con el VIH. Esto puede revelar datos significativos sobre cómo el género influye en la presentación y progresión de la enfermedad.
- Es propicio explorar intervenciones terapéuticas que se centren en las complicaciones derivadas del desequilibrio entre los linfocitos T CD8+ y T CD4+. Las terapias que aborden este desequilibrio pueden mejorar la salud y calidad de vida de los pacientes con VIH.
- La citometría de flujo se presenta como una herramienta invaluable para la evaluación precisa de diferentes tipos de linfocitos como los T CD8+ y T CD4+. Se recomienda su uso más amplio y sistemático en la práctica clínica, no solo para el conteo de estas células, sino también para la clasificación de sus estados de activación y función mediante el uso de múltiples marcadores fluorescentes. Esto proporcionaría una perspectiva más detallada y dinámica de la inmunopatología asociada al VIH, permitiendo así ajustar los tratamientos de una manera más individualizada.

Bibliografía

- Abbas, A. K., Pillai, S., & Baker, D. L. (2020). *Inmunología Básica: Funciones y trastornos del sistema inmunitario*. Elsevier.
- Abdulghani, N., González, E., Manzardo, C., Casanova, J. M., & Pericás, J. M. (2020). Infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). *Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. FMC - Formación Médica Continuada En Atención Primaria*, 27(3), 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2020.03.008>
- Agudelo Gonzalez, S., Murcia Sanchez, F., Salinas, D., & Osorio, J. (2015). Infecciones oportunistas en pacientes con vih en el hospital Universitario de Neiva, Colombia. 2007-2012. *Infectio*, 19(2), 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2014.11.008>
- Alcamí, J., & Coiras, M. (2011). Inmunopatogenia de la infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(3), 216–226. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.01.006>
- Alcamí, J., Rullas, J., Bermejo, M., Beltrán, M., & Sánchez Palomin, S. (2005). *Inmunopatología del Sida. Medicina Integral*. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-inmunopatologia-del-sida-13013909>
- Alfie, L. G., Longueira, Y. S., Pippo, M., Cruces, L., Quiroga, M. F., Turk, G., & Laufer, N. (2023). Increased risk of false positive HIV ELISA results after COVID 19. *AIDS (London, England)*, 37(6), 947–950. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003507>
- Arango Prado, M., Villegas Valverde, C., Soto Pardeiro, P., Torres López, G., Morales, A., & Faxas García, M. (2020). Caracterización de los inmunofenotipos linfocitarios de sangre periférica en pacientes con cáncer. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 36(2). Recuperado de <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1187/933>
- Baral, S., Sifakis, F., Cleghorn, F., & Beyrer, C. (2007). Elevated risk for HIV infection among men who have sex with men in low and middle-income countries 2000–2006: A systematic review. *PLoS Medicine*, 4(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040339>
- Barrera Espinoza, R. W., Gómez Gonzales, W. E., Girón Vargas, A., Arana-Escobar, M., Nieva Villegas, L. M., Gamarra Bustillos, C., Auqui Canchari, M., & Zapana Tito,

- M. T. (2021). Factores Asociados a la no adherencia Al Tratamiento antirretroviral en personas con VIH/SIDA. *Horizonte Médico (Lima)*, 21(4). <https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.09>
- BD Biosciences. (2017). BD Multitest™ CD3/CD8/CD45/CD4. *BD Biosciences.com*. https://www.bdbiosciences.com/content/dam/bdb/products/global/reagents/flow-cytometry-reagents/clinical-diagnostics/multicolor-cocktails-and-kits-ivd-ce-ivds/342417_base/pdf/23-5351.pdf
- Bernal, B., Desportes Bielsa, P., & Godino, J. (2014). GRANZIMA B EN LINFOCITOS T CD8+ EN ARTRITIS REUMATOIDE. *Revista Salud, Historia Y Sanidad*, 9(1), 51–61. Recuperado a partir de <https://agenf.org/ojs/index.php/shs/article/view/104>
- BioRender (2020). HIV Replication Cycle. <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-5f32d8b236677100ac51c32e-hiv-replication-cycle>
- Borducchi, E. N., Liu, J., Nkolola, J. P., Cadena, A. M., Yu, W.-H., Fischinger, S., Broge, T., Abbink, P., Mercado, N. B., Chandrashekar, A., Jetton, D., Peter, L., McMahan, K., Moseley, E. T., Bekerman, E., Hesselgesser, J., Li, W., Lewis, M. G., Alter, G., ... Barouch, D. H. (2018). Antibody and TLR7 agonist delay viral rebound in Shiv-infected monkeys. *Nature*, 563(7731), 360–364. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0600-6>
- Boza Cordero, R. (2017). Patogénesis del VIH/SIDA. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 7(5). https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v7i5.31630
- Burón Hernandez, J., & Suárez Formigo, G. (2018). Mecanismos epigenéticos en la plasticidad y flexibilidad de los linfocitos T CD4. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 34(1). Recuperado de <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/608/768>
- Bushman, F., Nabel, G. J., & Swanstrom, R. (2012). HIV: From biology to prevention and treatment. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*.
- Campbell Yesufu, O. T., & Gandhi, R. T. (2011). Update on human immunodeficiency virus (HIV) 2 infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(6), 780–787. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq248>

- CDC. (2020). HIV Basics. Recuperado de <https://www.cdc.gov/hiv/basics/index.html>
- Cervero, M., Torres, R., Agud, J. L., Pastor, S., & Jurdado, J. J. (2016). Envejecimiento e Influencia de la Inversión del Cociente CD4/CD8 en la incidencia de las comorbilidades y mortalidad de una cohorte de pacientes infectados por el virus de Inmunodeficiencia Humana. *Medicina Clínica*, *146*(5), 189–193. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.10.014>
- Cossarizza, A., Chang, H. D., Radbruch, A., Acs, A., Adam, D., Adam Klages, S., Agace, W. W., Aghaepour, N., Akdis, M., Allez, M., Almeida, L. N., Alvisi, G., Anderson, G., Andrä, I., Annunziato, F., Anselmo, A., Bacher, P., Baldari, C. T., Bari, S., Barnaba, V., ... Zychlinsky, A. (2019). Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition). *European journal of immunology*, *49*(10), 1457–1973. <https://doi.org/10.1002/eji.201970107>
- Deeks, S.G., Overbaugh, J., Phillips, A., et al. (2017). HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*.
- Delgado, R. (2011). Características Viroológicas del VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *29*(1), 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.10.001>
- Díaz J. Pachón, Llave, E. P. de la, & Román Antonio Rivero. (2003). La infección por el vih: Gui 122 a 123 práctica. *Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas*.
- Díaz Martín, D., Prieto Martín, A., Úbeda Cantera, M., & Álvarez Mon Soto, M. (2013). Linfocitos T. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, *11*(28), 1699–1709. [https://doi.org/10.1016/s0304-5412\(13\)70546-8](https://doi.org/10.1016/s0304-5412(13)70546-8)
- Earnshaw, V. A., & Chaudoir, S. R. (2009). From conceptualizing to measuring HIV stigma: A review of HIV stigma mechanism measures. *AIDS and Behavior*, *13*(6). <https://doi.org/10.1007/s10461-009-9593-3>
- Fabbri, M. (2003). T lymphocytes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *35*(7), 1004–1008. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(03\)00037-2](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(03)00037-2)
- Farfán Cano, G. G., Farfán Cano, S. G., Farfán Cano, H. R., Silva Rojas, G. A., Loor Parada, W. F., & Silva Rojas, K. J. (2021). Aproximación al diagnóstico de

infecciones oportunistas pulmonares en adultos con Sida. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, 4. <https://doi.org/10.31005/iajmh.v4i.169>

Friis Møller, N., Weber, R., Reiss, P., Thiébaud, R., Kirk, O., d'Arminio Monforte, A., Pradier, C., Morfeldt, L., Mateu, S., Law, M., El Sadr, W., De Wit, S., Sabin, C. A., Phillips, A. N., Lundgren, J. D., & DAD study group (2003). Cardiovascular disease risk factors in HIV patients association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS (London, England)*, 17(8), 1179–1193. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000060358.78202.c1>

García Muñoz, R. (2010). Aspectos Inmunológicos relacionados con la generación de linfomas Y autoinmunidad. *Inmunología*, 29(1), 34–49. [https://doi.org/10.1016/s0213-9626\(10\)70009-3](https://doi.org/10.1016/s0213-9626(10)70009-3)

García, L., Pérez, S., & Martínez, R. (2018). Early Identification of Complications in HIV Patients: A Case for CD8+ T cells. *Journal of Clinical Immunology*, 38(4), 400–410.

Geltzeiler, C. B., Xu, Y., Carchman, E., Ghouse, Y., Beczkiewicz, J., Son, J., Voils, C. I., & Striker, R. (2020). CD4/CD8 ratio as a novel marker for increased risk of high-grade anal dysplasia and anal cancer in HIV+ patients: A retrospective cohort study. *Diseases of the Colon & Rectum*, 63(12), 1585–1592. <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000001763>

Gensous, N., Charrier, M., Duluc, D., Contin Bordes, C., Truchetet, M., Lazaro, E., Duffau, P., Blanco, P., & Richez, C. (2018). T follicular helper cells in autoimmune disorders. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01637>

Gohil, S. K., Heo, M., Schoenbaum, E. E., Celentano, D., & Pirofski, L. A. (2012). CD8+ T cells and risk for bacterial pneumonia and all cause mortality among HIV-infected women. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 60(2), 191–198. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31824d90fe>

Gulzar, N., & Copeland, K. F. (2004). CD8+ T cells: function and response to HIV infection. *Current HIV research*, 2(1), 23–37. <https://doi.org/10.2174/1570162043485077>

- Gupta, R.K., Lucas, S.B., Fielding, K.L., Lawn, S.D. (2016). Prevalence of tuberculosis in post mortem studies of HIV infected adults and children in resource limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*.
- Hernández, D. M., Valderrama, S., Gualtero, S., Hernández, C., López, M., Herrera, M. V., Solano, J., Fiorentino, S., & Quijano, S. (2018). Loss of T cell multifunctionality and TCR- $\nu\beta$ repertoire against Epstein Barr virus is associated with worse prognosis and clinical parameters in HIV+ patients. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02291>
- Herzenberg, L. A., Parks, D., Sahaf, B., Perez, O., Roederer, M., & Herzenberg, L. A. (2002). The history and future of the fluorescence activated cell sorter and flow cytometry: a view from Stanford. *Clinical chemistry*, 48(10), 1819–1827.
- Huengsborg, M., Winer, J. B., Gompels, M., Round, R., Ross, J., & Shahmanesh, M. (1998). Serum kynurenine-to-tryptophan ratio increases with progressive disease in HIV-infected patients. *Clinical chemistry*, 44(4), 858–862
- Knipe, D. M., & Fields, B. N. (2007). Fields' virology. *Lippincott Williams & Wilkins*.
- Kranen, H., Galaz, M. O., Perret, L. M., Ortega Riveros, M., & Muñoz, W. A. (2022). Determinación del Intervalo de Referencia para subpoblaciones Linfocitarias CD3+, CD8+ Y CD4+ y el índice CD4+/CD8+ en la Población Chilena Adulta. *Revista Chilena de Infectología*. <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/1100/780>
- Kubota, M., Zhang, L., & Fukada, S. I. (2023). Flow Cytometer Analyses, Isolation, and Staining of Murine Muscle Satellite Cells. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 2640, 3–11. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3036-5_1
- Lake, J.E., Currier, J.S. (2017). Metabolic disease in HIV infection. *The Lancet Infectious Diseases*.
- León Ballesteros, G. P., Pérez Soto, R., Zúñiga Posselt, K., & Velázquez Fernández, D. (2018). Presentación clínica de la apendicitis aguda en pacientes inmunocomprometidos por diabetes o VIH/SIDA. *Gaceta medica de Mexico*, 154(4), 473–479. <https://doi.org/10.24875/GMM.17003839>

- Libman, H. (1993). Pathogenesis, natural history, and classification of HIV infection. *Critical Care Clinics*, 9(1), 13–29. [https://doi.org/10.1016/s0749-0704\(18\)30205-7](https://doi.org/10.1016/s0749-0704(18)30205-7)
- Llopis, M., Cioaia, S., Poquet, I., & Tornero, C. (2015). ¿Es necesaria la monitorización de los Linfocitos CD4 en pacientes con vih virológicamente estables? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(7), 504. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.02.002>
- Lu, W., Mehraj, V., Vyboh, K., Cao, W., Li, T., & Routy, J. P. (2015). CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *Journal of the International AIDS Society*, 18(1), 20052. <https://doi.org/10.7448/ias.18.1.20052>
- Lucas, S., & Nelson, A. M. (2014). HIV and the spectrum of human disease. *The Journal of Pathology*, 235(2), 229–241. <https://doi.org/10.1002/path.4449>
- Lurie, M. N., Williams, B. G., Zuma, K., Mkaya Mwamburi, D., Garnett, G., Sturm, A. W., ... & Abdool Karim, S. S. (2003). The impact of migration on HIV-1 transmission in South Africa: a study of migrant and nonmigrant men and their partners. *Sexually Transmitted Diseases*, 30(2), 149-156.
- Malonza, I. M., Richardson, B. A., Kreiss, J. K., Bwayo, J. J., & Stewart, G. C. (2003). The effect of rapid HIV 1 testing on uptake of perinatal HIV-1 interventions: a randomized clinical trial. *AIDS (London, England)*, 17(1), 113–118. <https://doi.org/10.1097/00002030-200301030-00015>
- Mamani Cahuata, L. (2018). Células del Sistema INMUNITARIO Adquirido. *Odontología Activa Revista Científica*, 3(2), 41–46. <https://doi.org/10.31984/oactiva.v3i2.223>
- Marinovic. (2012). Inmunodeficiencias y su relación con enfermedades autoinmunes. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 484-491. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(12\)70339-5](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(12)70339-5)
- Marks, G., Crepaz, N., & Janssen, R. S. (2006). Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS*, 20(10), 1447–1450. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000233579.79714.8d>

- Martínez Sanz, J., Álvarez, J. D., Rosas, M., Ron, R., Iribarren, J. A., Bernal, E., Gutiérrez, F., García, F., Cabello, N., Olalla, J., Moreno, S., & Serrano Villar, S. (2023). Expanding HIV Clinical Monitoring: The Role of Cd4, CD8, and CD4/CD8 Ratio in Predicting Non-AIDS Events. <https://doi.org/10.1101/2023.03.31.23288001>
- Masur, H., Kaplan, J. E., Holmes, K. K., U.S. Public Health Service, & Infectious Diseases Society of America (2002). Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons- 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Annals of internal medicine*, *137*(5 Pt 2), 435–478. https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-5_part_2-200209031-00002
- McLean, M. R., Madhavi, V., Wines, B. D., Hogarth, P. M., Chung, A. W., & Kent, S. J. (2017). Dimeric Fcγ receptor enzyme-linked immunosorbent assay to study HIV-specific antibodies: A new look into breadth of fcγ receptor antibodies induced by the RV144 Vaccine Trial. *The Journal of Immunology*, *199*(2), 816–826. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1602161>
- McMichael, A. J., Borrow, P., Tomaras, G. D., Goonetilleke, N., & Haynes, B. F. (2009). The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nature reviews. Immunology*, *10*(1), 11–23. <https://doi.org/10.1038/nri2674>
- Mellors, J. W., Rinaldo, C. R., Jr, Gupta, P., White, R. M., Todd, J. A., & Kingsley, L. A. (1996). Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science (New York, N.Y.)*, *272*(5265), 1167–1170. <https://doi.org/10.1126/science.272.5265.1167>
- Méndez, Y. R., Moreno, C., Ochoa, C. L., Peñalosa, D. K., & Pérez, A. J. (2017). Diagnóstico diferencial de lesiones cutáneas infecciosas en paciente VIH: reporte de un caso. *Horizonte Médico (Lima)*, *17*(4), 67–72. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2017.v17n4.12>
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2021). Boletín Anual de VIH/SIDA Ecuador 2020, *Estrategia Nacional de VIH/SIDA-ITS*. <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/06/Boletin-anual-VIH-Ecuador-2020.pdf>

- Moir, S., Chun, T. W., & Fauci, A. S. (2011). Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annual review of pathology*, 6, 223–248. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130254>
- Motomura, K., Chen, J., & Hu, W. S. (2008). Genetic recombination between human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2, two distinct human lentiviruses. *Journal of Virology*, 82(4), 1923–1933. <https://doi.org/10.1128/jvi.01937-07>
- National Institutes of Health. (2021). El Ciclo de Vida del VIH. *HIVinfo*. <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/el-ciclo-de-vida-del-vih>
- Nolan, J. P., & Condello, D. (2013). Spectral flow cytometry. *Current protocols in cytometry*, Chapter 1, 1.27.1–1.27.13. <https://doi.org/10.1002/0471142956.cy0127s63>
- Organización Panamericana de la Salud (2021). VIH/SIDA. <https://www.paho.org/es/temas/vihsida>
- Organización Panamericana de la Salud. (2019). Marco de monitoreo de los servicios relacionados con el VIH y las ITS para grupos de población clave en América Latina y el Caribe. *OPS*.
- Parker, R., & Aggleton, P. (2003). HIV and AIDS-related stigma and discrimination: a conceptual framework and implications for action. *Social science & medicine (1982)*, 57(1), 13–24. [https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(02\)00304-0](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(02)00304-0)
- Parra Ortega, I., Salceda Rangel, K. S., Nájera Martínez, N., López Martínez, B., Ortiz Navarrete, V., & Olvera Gómez, I. (2019). Determinación y cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T y células natural killer en sangre periférica de individuos sanos por citometría de flujo. Detection and quantification of T-cell subpopulations and NK cells in peripheral blood from healthy individuals. *Boletín médico del Hospital Infantil de Mexico*, 76(2), 66–78. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.18000083>
- Pathai, S., Bajillan, H., Landay, A. L., & High, K. P. (2014). Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 69(7), 833–842. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt168>

- Pérez S., L. (2000). Biología molecular del virus de la inmunodeficiencia humana y los recientes progresos en el tratamiento del sida. *Revista Chilena de Pediatría*, 71(2). <https://doi.org/10.4067/s0370-41062000000200002>
- Perfetto, S. P., Chattopadhyay, P. K., & Roederer, M. (2004). Seventeen-colour flow cytometry: unravelling the immune system. *Nature reviews. Immunology*, 4(8), 648–655. <https://doi.org/10.1038/nri1416>
- Pintos Pascual, I., Muñoz Rubio, E., & Ramos Martínez, A. (2018). Complicaciones infecciosas en el paciente con infección por el vih. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(56), 3306–3313. <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.04.021>
- Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. (2023). HOJA INFORMATIVA 2023 sheet. UNAIDS. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
- Rincón Arévalo, H., Yassin Noreña, L., Vásquez, G., & Castaño, D. (2013). Linfocitos b reguladores en enfermedades humanas y Modelos Murinos de Autoinmunidad. *Inmunología*, 32(4), 129–138. <https://doi.org/10.1016/j.inmuno.2013.06.001>
- Rogena, E. A., Simbiri, K. O., De Falco, G., Leoncini, L., Ayers, L., & Nyagol, J. (2015). A review of the pattern of AIDS defining, HIV associated neoplasms and premalignant lesions diagnosed from 2000–2011 at Kenyatta National Hospital. Kenya. *Infectious Agents and Cancer*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13027-015-0021-1>
- Romero Ruiz, S., Miranda Ulloa E., E., & Briceño Espinoza, R. (2017). Diagnostic performance of the indirect immunofluorescence test for the detection of antibodies against HTLV-1. *Revista Peruana De Medicina Experimental y Salud Pública*, 34(3), 459–65. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.343.2635>
- Ruano, M. T. F., Peral, P. M., Pérez, M. C. C., & Cuevas, M. C. (2022). Indicaciones y tratamiento preventivo de las enfermedades oportunistas en el paciente con infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(57), 3366–3370. <https://doi.org/10.1016/j.med.2022.05.024>

- Serrano Villar, S., Wu, K., Hunt, P. W., Lok, J. J., Ron, R., Sainz, T., Moreno, S., Deeks, S. G., & Bosch, R. J. (2022). Predictive value of CD8+ T cell and CD4/CD8 ratio at two years of successful art in the risk of AIDS and non-AIDS events. *eBioMedicine*, 80, 104072. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104072>
- Shapiro, H. M. (2003). Practical flow cytometry. *Wiley-Liss*.
- Simon, V., Ho, D. D., & Abdool Karim, Q. (2006). HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet (London, England)*, 368(9534), 489–504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69157-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69157-5)
- Sips, M., Krykbaeva, M., Diefenbach, T. J., Ghebremichael, M., Bowman, B. A., Dugast, A. S., Boesch, A. W., Streeck, H., Kwon, D. S., Ackerman, M. E., Suscovich, T. J., Brouckaert, P., Schacker, T. W., & Alter, G. (2016). Fc receptor-mediated phagocytosis in tissues as a potent mechanism for preventive and therapeutic HIV vaccine strategies. *Mucosal immunology*, 9(6), 1584–1595. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.12>
- Strathdee, S. A., & Stockman, J. K. (2010). Epidemiology of HIV among injecting and non-injecting drug users: current trends and implications for interventions. *Current HIV/AIDS reports*, 7(2), 99–106. <https://doi.org/10.1007/s11904-010-0043-7>
- Tan, W. C., Nerurkar, S. N., Cai, H. Y., Ng, H. H., Wu, D., Wee, Y. T., Lim, J. C., Yeong, J., & Lim, T. K. (2020). Overview of multiplex immunohistochemistry/immunofluorescence techniques in the era of cancer immunotherapy. *Cancer Communications*, 40(4), 135–153. <https://doi.org/10.1002/cac2.12023>
- Vega, L. E., & Espinoza, L. R. (2018). HIV infection and its effects on the development of autoimmune disorders. *Pharmacological Research*, 129, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.005>
- Vélez de Mendizábal, N., & Torrealdea, J. (2010). Modelado en Dinámica de Sistemas de la respuesta inmune ante la infección del VIH-1. *Iniciación a La Investigación*, (1). Recuperado a partir de <https://revistaselectronicas.ujaen.es/index.php/ininv/article/view/240>

Villavicencio Caparó, E. (2018). El Tamaño muestral para la tesis. ¿cuántas Personas Debo ENCUESTAR? *Odontología Activa Revista Científica*, 2(1), 59–62. <https://doi.org/10.31984/oactiva.v2i1.175>

Wilson, J. H., & Hunt, T. (2002). *Molecular biology of the cell*, 4th edition: A problems approach. Garland Science.

Yarilin, D., Xu, K., Turkekul, M., Fan, N., Romin, Y., Fijisawa, S., Barlas, A., & Manova Todorova, K. (2015). Machine-based method for multiplex in situ molecular characterization of tissues by immunofluorescence detection. *Scientific Reports*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/srep09534>

Anexos

Anexo 1. Referencia del conteo de subpoblaciones linfocitarias en sangre

Parámetros	Mediana (rango entre percentiles 2,5-97,5)					
	Controles ^{19,20} (n= 129)	Tumores sólidos (n= 123)	p ¹	Linfomas (n= 31)	p ²	p ³
Linfocitos (Células/μL)	2200 (1200-3475)	1750 (563-4201)	<0,0001	2150 (530-4660)	0,5420	0,2864
CD3 ⁺ (%)	73,0 (56,5-84,7)	70,7 (33,3-85,8)	0,0008	71,3 (38,3-90,1)	0,2206	0,6500
CD3 ⁺ (Células/μL)	1508 (880-2623)	1188 (155-3190)	<0,0001	1448 (381-4031)	0,7013	0,1864
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	43,8 (30,3-55,7)	42,3 (13,5-59,0)	0,0010	31,2 (14,8-48,8)	<0,0001	0,0018
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (Células/μL)	904 (479-1792)	700 (84-2136)	<0,0001	735 (123-1460)	0,0056	0,8919
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	26,0 (13,2-42,9)	26,4 (8,9-48,6)	0,9050	28,6 (8,7-61,8)	0,0628	0,0996
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (Células/μL)	540 (248-1101)	437 (80-1370)	0,0017	567 (167-2349)	0,6239	0,1550
CD19 ⁺ (%)	25,6 (5,4-49,5)	9 (1,5-25,9)	<0,0001	13 (3,4-36,3)	<0,0001	0,0199
CD19 ⁺ (Células/μL)	452 (114-1491)	153 (13-635)	<0,0001	243 (76-921)	0,0004	0,0097
CD3 ⁺ CD56 ⁺ (%)	12,7 (3,7-28,0)	11,6 (2,7-42,8)	0,5879	10,5 (2,5-47,8)	0,5391	0,9359
CD3 ⁺ CD56 ⁺ (Células/μL)	256 (70-652)	190 (40-852)	0,0382	220 (59-1099)	0,8438	0,6346
CD3 ⁺ CD56 ⁺ (%)	5,1 (0,9-20,1)	6,2(1,6-18,6)	0,0033	5,2 (1-13,5)	0,5112	0,3216
CD3 ⁺ CD56 ⁺ (Células/μL)	112 (21-402)	106 (18-395)	0,9109	101 (22-231)	<0,0001	0,9237
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ (%)	0,9 (0,2-5,1)	1,5 (0,2-5,1)	<0,0001	1,3 (0,4-7,5)	0,0299	0,5164
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ (Células/μL)	18 (3-113)	35 (5-198)	<0,0001	44 (4-230)	0,0013	0,8608
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ (%)	2,7 (1,1-7,4)*	2,0 (0,4-9,3)	0,4931	3,6 (1-8,2)	0,0594	0,0489
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ (Células/μL)	56 (19-162)*	59 (10-296)	0,1809	85 (25-318)	0,0232	0,0581
Índice CD4/CD8	1,73 (0,80-3,92)	1,60 (0,50-4,53)	0,1599	1,26 (0,24-3,37)	0,0009	0,0057

p: nivel de significación (p< 0,05), en negritas valores significativos. p¹: Prueba de los rangos con signos de Wilcoxon entre controles y tumores sólidos, p²: entre controles y linfomas y p³: U de Mann-Whitney entre tumores sólidos y linfomas. Controles^{19,20}: Referencias bibliográficas de valores normales, *Datos no publicados.

(Arango Prado, 2020)

Anexo 2. Conteo de subpoblaciones linfocitarias CD3/CD8/CD45/CD4 mediante citometría de flujo



Dispensado de la muestra de sangre periférica en tubos Trucount previamente marcados



Elaborado por: El Autor, 2023

Homogeneizado de muestras mediante vórtex



Elaborado por: El Autor, 2023

Incubado de muestras a temperatura ambiente



Elaborado por: El Autor, 2023

Adición de reactivo de lisis al tubo Trucount



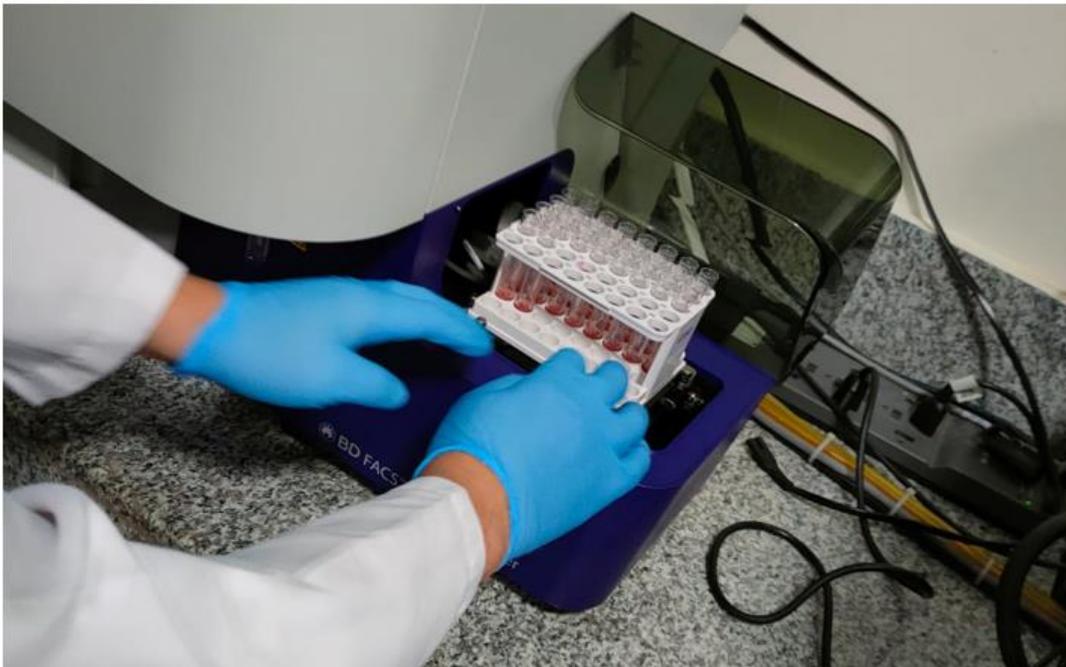
Elaborado por: El Autor, 2023

Adición de reactivo de lisis al tubo Trucount



Elaborado por: El Autor, 2023

Adquisición de muestras en el citómetro de flujo FACSLyrics



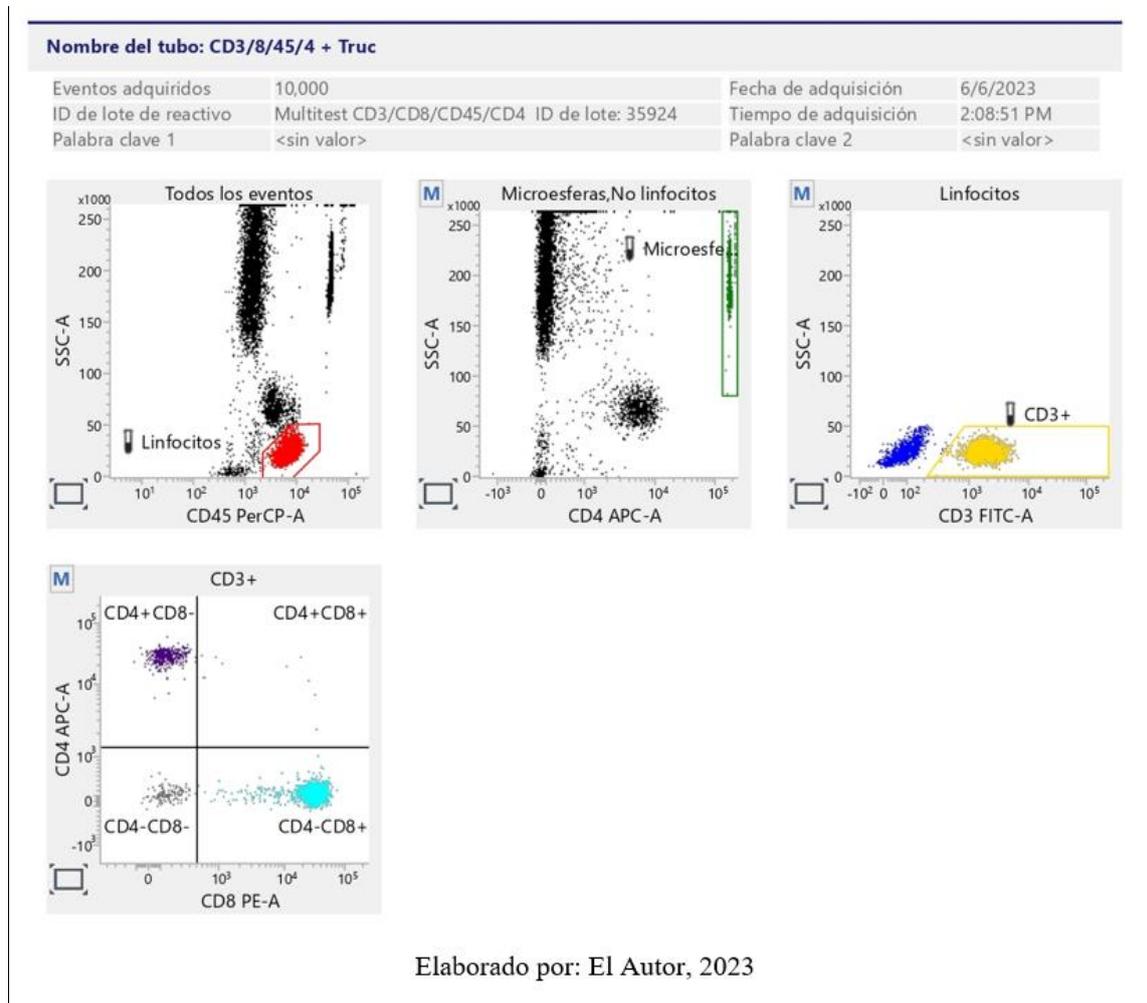
Elaborado por: El Autor, 2023

Visualización del proceso y resultados en tiempo real



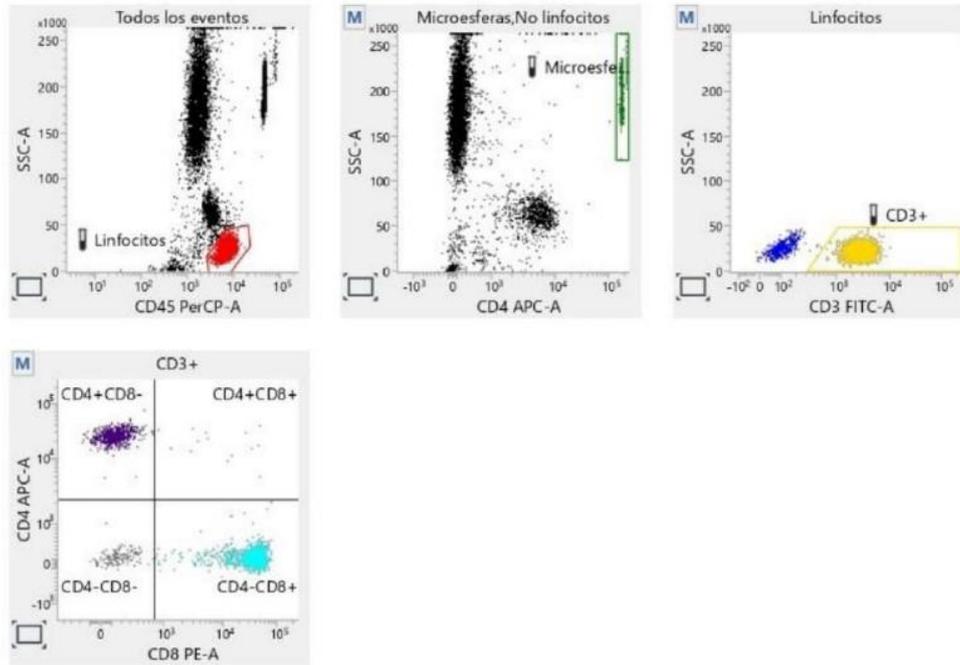
Elaborado por: El Autor, 2023

Anexo 3. Dot Plots obtenidos de los resultados de tres pacientes aleatorios



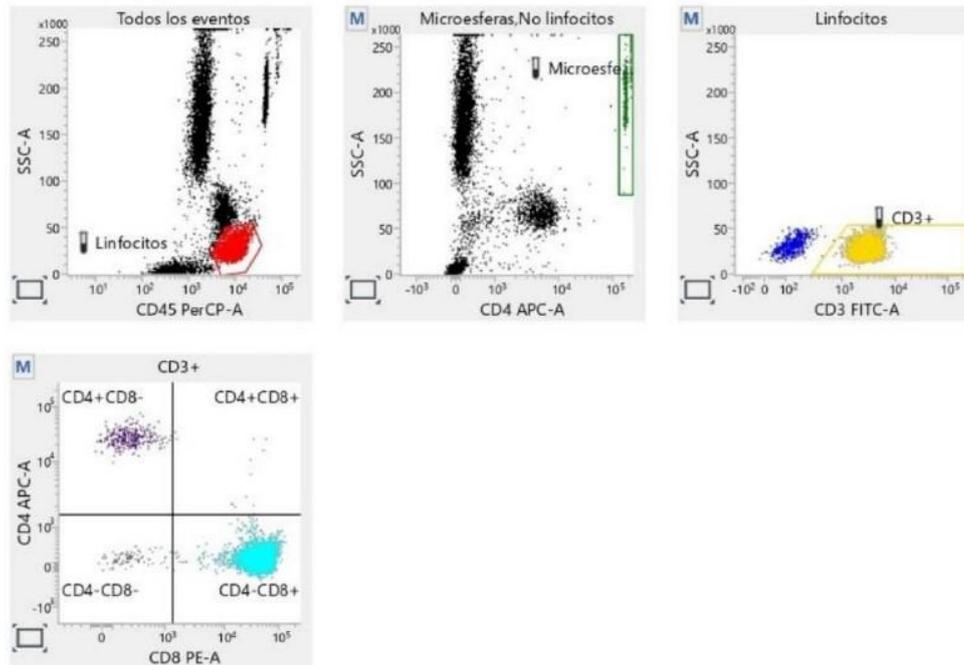
Nombre del tubo: CD3/8/45/4 + Truc

Eventos adquiridos	10,000	Fecha de adquisición	5/10/2023
ID de lote de reactivo	Multitest CD3/CD8/CD45/CD4 ID de lote: 35924	Tiempo de adquisición	4:58:22 PM
Palabra clave 1	<sin valor>	Palabra clave 2	<sin valor>



Nombre del tubo: CD3/8/45/4 + Truc

Eventos adquiridos	14,170	Fecha de adquisición	6/1/2023
ID de lote de reactivo	Multitest CD3/CD8/CD45/CD4 ID de lote: 35924	Tiempo de adquisición	12:10:20 PM
Palabra clave 1	<sin valor>	Palabra clave 2	<sin valor>



Elaborado por: El Autor, 2023