

Q.F.B. Sergio Antonio Salazar Lozano M. en C.

Tras establecer a finales del 1983 que el VIH (virus de inmunodeficiencia humana) es el agente causal del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) y los síndromes relacionados, en 1984 se desarrollaron pruebas de tamizaje sensibles a la infección por VIH. Para marzo de 1985 los donadores de sangre en los Estados Unidos eran rutinariamente tamizados en busca de los anticuerpos para VIH por medio del ensayo de ELISA (por sus siglas en inglés, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay).

Con el tiempo se desarrollaron mejores técnicas de identificación de infección por VIH que superan al antiguo estudio de ELISA, tanto en sensibilidad como en especificidad. En concreto, a mediados de los 90s, se incursionó exitosamente en ensayos mucho más sensibles y específicos para monitorear niveles de viremia en plasma basados en los principios y haciendo uso de las herramientas del diagnóstico molecular, así como de la citometría de flujo para la identificación de subpoblaciones linfocitarias. Con estas armas es hoy posible monitorear la actividad del virus, así como el estado inmunológico actual del paciente infectado por VIH de manera más cercana.

A la fecha, se acepta que el diagnóstico de la infección por VIH depende de la demostración de un patrón aceptable de proteínas del VIH o, mejor aún, la detección directa del VIH por metodologías moleculares como la PCR de DNA proviral de VIH o la Carga Viral de VIH (las manifestaciones clínicas de la infección por VIH son, en todo caso, sugerentes, sin embargo no son indicativas ya que son inespecíficas y actualmente se requiere de la demostración directa del virus o de algunos patrones de sus componentes proteicos específicos). No obstante, el diagnóstico de infección por VIH comienza habitualmente con un estudio de tamizaje que pretende evidenciar la presencia de anticuerpos anti-VIH y, en el caso de la ELISA de cuarta generación, adicionalmente la presencia del antígeno p24. Es vital en todo momento



estar consciente que los anticuerpos contra el VIH generalmente aparecen en la circulación de 2 a 12 semanas después de la infección (el tiempo se encuentra en función de múltiples factores, por lo que hay que ser muy cuidadoso en este punto; normalmente en la vasta mayoría de los casos se detectan estos anticuerpos a más tardar a los seis meses, en casos verdaderamente extraordinarios, hasta un año después).

Las pruebas habituales para la detección de anticuerpos contra el VIH varían en sensibilidad y especificidad, desde pruebas rápidas o un ELISA, hasta una inmunofluorescencia, quimioluminiscencia

o electro-quimioluminiscencia. Todas estas metodologías se encuentran fundamentadas en reacciones antígeno-anticuerpo, por lo que presentarán especificidades discretamente comparables, pero la sensibilidad es diferente, generalmente siendo pruebas más sensibles la inmunofluorescencia, quimioluminiscencia o electro-quimioluminiscencia. Por supuesto, la prueba de ELISA de cuarta generación detecta además al antígeno p24, lo que le permite acortar el periodo de ventana a 2 semanas. Las pruebas de tamizaje se deben reportar como “reactivas” en caso de detectarse anticuerpos (y/o el antígeno p 24), pues no son positivas ya que

esto sería equivalente a asegurar una infección por VIH. Debido a que todos estos exámenes poseen una alta sensibilidad y una especificidad que varía de media a media-alta, no es posible establecer semejante relación con total seguridad.

El algoritmo en nuestro país nos obliga a seguir un camino dentro de dos alternativas dependiendo de la prevalencia de la enfermedad, pero simplificando podemos decir que normalmente a un par de resultados reactivos en estudios de tamizaje les deberá seguir una prueba confirmatoria cuya característica principal es que debe poseer una alta especificidad.

La prueba confirmatoria más comúnmente utilizada (por ser la primera en irrumpir en la escena) es el Western Blot (justamente por ser la primera prueba confirmatoria es también la más primitiva desde el punto de vista técnico y de desempeño). Este ensayo aprovecha que el VIH posee antígenos de diferente y bien caracterizado peso molecular que generan la producción de anticuerpos específicos. Un Western Blot positivo es aquel que presenta la presencia de al menos dos de los siguientes antígenos: p24, gp41 y gp 160/120.

Estos antígenos pueden ser separados en

base a su peso molecular y los anticuerpos de cada componente pueden ser detectados como bandas discretas en el Western Blot. Un Western Blot negativo es aquel en el que no se presentan bandas correspondientes a los pesos moleculares de productos génicos de VIH.

En un paciente con un ELISA positivo o indeterminado y un Western Blot negativo uno puede concluir con certeza que la reactividad era un falso positivo. La positividad o negatividad de un Western Blot se encuentra dada por una serie de criterios que no siempre son concluyentes. Por definición, los patrones de reactividad del Western Blot que no caen en las categorías positivo o negativo son considerados "indeterminados". Hay dos explicaciones posibles para un resultado de Western Blot indeterminado.

La explicación más probable en un individuo de bajo riesgo es que el mismo posea anticuerpos que reaccionen cruzado con una de las proteínas del VIH. Los patrones más comunes de reactividad cruzada son anticuerpos que reaccionan con p24 y/o p55.

La explicación menos probable en este marco, es que el individuo se encuentre

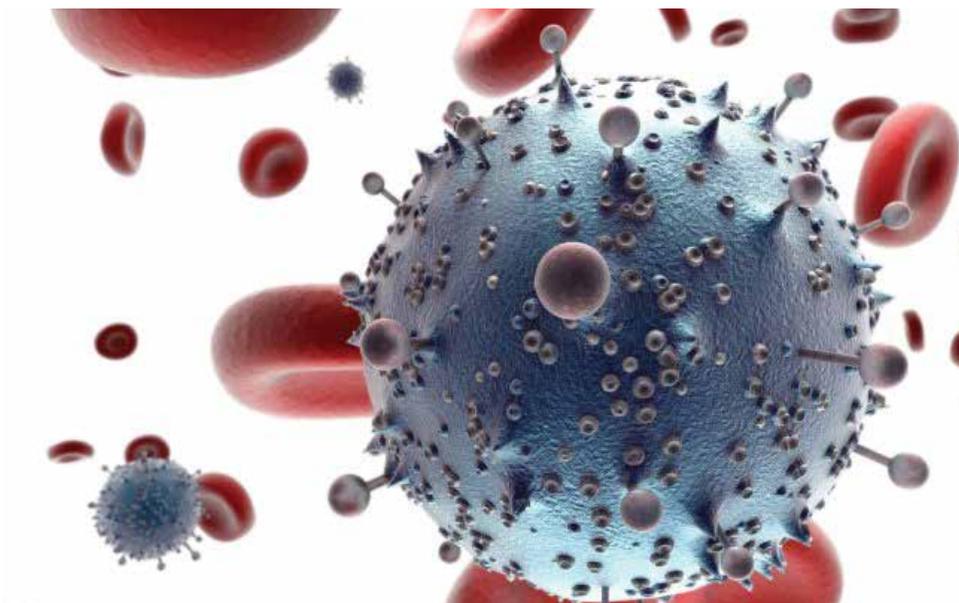
infectado por VIH y se halle en el proceso de montar una respuesta clásica de anticuerpos. En cualquier instancia, el Western Blot deberá ser repetido tres meses después para determinar si el patrón indeterminado era una infección en evolución. El Western Blot es una prueba confirmatoria de no muy buen desempeño y es una prueba de tamizaje muy pobre.

Entre los individuos con una prueba negativa de PCR (por sus siglas en inglés, Polimerase Chain Reaction) para DNA proviral de VIH, del 20 al 30% pueden mostrar una o más bandas en el Western Blot, estas bandas son, por mucho, usualmente falsas y representan reactividad cruzada, su presencia crea una situación en donde otras modalidades diagnósticas (específicamente la Carga Viral de VIH) deben ser empleados para asegurar que la banda no indica una infección temprana de VIH o infección detectada muy tardíamente en pacientes con SIDA que se encuentran ya en estado paupérrimo y su sistema inmune cuenta con bajísimas cuentas de linfocitos CD4+ -los linfocitos que portan al VIH (en estos casos existen muy pocos blancos moleculares y esto hace que no se alcance el umbral necesario para que la PCR proviral arroje un resultado positivo, pero sí la Carga Viral, que es aún más sensible). Existen otros motivos por los que es posible obtener un Western Blot indeterminado, por lo que es imprescindible analizar cada caso particular.

Apoyo del laboratorio en el diagnóstico y manejo del paciente con SIDA.

Hasta ahora se ha evaluado una selección de metodologías serológicas que dependen de la respuesta del huésped (variabilidad biológica del huésped) y de la variabilidad antigénica del virus (variabilidad biológica del virus) y se ha mencionado que existen metodologías moleculares confirmatorias (PCR de DNA proviral y Carga Viral de VIH), pero no se han explorado éstas.

La variabilidad biológica del huésped y del virus afectan múltiples manifestaciones





como lo son el tiempo de respuesta del huésped, la virulencia del VIH y la especificidad de las reacciones de detección antígeno-anticuerpo, entre otras. Asimismo, el diagnóstico inicial no es en sí el objetivo último ya que desafortunadamente para el paciente infectado por el VIH, el SIDA es inminente y crónico. De ahora en adelante será necesario llevar un monitoreo y un control estricto sobre el virus y las respuestas del huésped para procurarle la mejor calidad y expectativas de vida.

De las opciones comerciales disponibles, dos son destacables: la carga viral y el conteo de subpoblaciones linfocitarias (principalmente los linfocitos CD4+ y CD8+) (Ambos linfocitos también expresan el marcador CD3, mientras que todos los leucocitos expresan al marcador CD45).

La carga viral es un estudio en donde se cuantifica la actividad proviral (virus integrado al genoma de su huésped) en la forma de RNA proviral, lo cual es directamente correlacionable con la progresión de la enfermedad. Las pruebas comerciales disponibles de detección de RNA poseen una sensibilidad de 20 copias de RNA de VIH por microlitro de plasma. Por lo que estas pruebas son extremadamente sensibles.

La carga viral no es el único estudio de

diagnóstico molecular que se puede llevar a cabo en el laboratorio, también es posible hacer una primera detección del VIH solicitando una reacción de PCR para VIH.

En pacientes con un estudio de tamizaje positivo o indeterminado y un Western Blot indeterminado y, en pacientes en los cuales las pruebas serológicas no son confiables (tales como los pacientes con hipogammaglobulinemia o enfermedad avanzada de VIH), una detección de VIH por PCR es una herramienta valiosa para realizar el diagnóstico de infección.

El VIH se ha clasificado primero que nada en dos grandes grupos: el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 es, por mucho, el más difundido a nivel mundial, de hecho, el VIH-2 puede decirse que prácticamente sólo se encuentra en el oeste de África (aunque poco a poco ha ido extendiéndose a otros sitios del orbe, principalmente Francia, España, Portugal, Brazil y algunas partes de India).

Existen tres grupos para el VIH-1: grupo M (mayor), O (alejado) y N. El grupo más importante, el grupo M, consta de once clases, de la A a la K y de cuatro formas recombinantes mayores. En México la clase predominante es B (VIH-1, grupo M, clase B).

Es importante clasificar correctamente al

virus porque las variaciones genéticas utilizadas para clasificar a los VIHs tienen repercusiones en la severidad de la enfermedad, virulencia de la cepa, respuesta a tratamientos o propensión al desarrollo de diversos cuadros clínicos.

Muchos estudios ahora confirman que la incidencia del VIH-1 de subtipos no B está incrementando en todo el mundo. Esto hace que hoy día sea más crítico que los laboratorios y los médicos asesoren a sus pacientes con las cargas virales de VIH-1 independientemente de la diversidad genética del VIH-1. Una vez más, el estudio que se lleva a cabo en los Laboratorios Lister evalúa de manera certera los subtipos de VIH-1 A-G y de esta manera permite el asesoramiento confiable de la prognosis de la enfermedad y de la respuesta del paciente a regímenes de tratamiento antiretroviral.

Las medidas en los cambios de los niveles de RNA de VIH sobre el tiempo son útiles al delinear la relación entre los niveles de virus y los índices de progresión de la enfermedad, los índices de reactivación viral, la relación entre la activación del sistema inmune y la replicación viral y el tiempo a desarrollar la resistencia al tratamiento antiretroviral. Los conteos de RNA de VIH se encuentran grandemente influenciados por el estado de activación del sistema inmune y pueden fluctuar considerablemente en el establecimiento de infecciones secundarias o inmunización. Por estas razones, no se recomienda tomar decisiones basadas en los niveles de RNA de VIH con posesión de un valor aislado.

Se recomienda que las medidas de los niveles de RNA de VIH en plasma se hagan en el momento del diagnóstico de infección por VIH y cada 3 a 4 meses de ahí en adelante en el paciente no tratado. En general, la mayoría de las guías sugieren que la terapia debe ser iniciada en pacientes con más de 20.000 copias de RNA de VIH por mililitro, a pesar de que estudios recientes indican que la terapia combinatoria antiretroviral posee sus mejores efectos y pronóstico si se inicia en el periodo

asintomático y preferentemente con un conteo de linfocitos CD4+ normal. Cargas virales mayores correlacionan con mayor riesgo de transmisión de VIH, por lo que minimizar el conteo viral protege no sólo al paciente infectado, sino también a otros con los que se relacione.

Seguida de la iniciación de la terapia o de cualquier cambio en la misma, los niveles de RNA de VIH deberán ser monitoreados aproximadamente cada 4 semanas hasta que la efectividad del régimen terapéutico sea determinada por el desarrollo de un nuevo estado basal estable de RNA de VIH. En la mayoría de las instancias de una terapia efectiva esto será menor a 20 copias por mililitro. Este nivel de virus es generalmente logrado después de 6 meses de la iniciación de un tratamiento efectivo. Durante la terapia, los niveles de RNA de VIH deberán ser monitoreados cada 3 a 4 meses para evaluar la efectividad continua de la terapia.

La pandemia actual de SIDA se plantea para el clínico como un reto pues debe manejar e integrar una serie de datos e información tanto de laboratorio como farmacológicos en apariencia abrumadores.

Afortunadamente la evaluación del estado del sistema inmunológico del paciente puede ser realizada con la ayuda de la citometría de flujo.

La relación cercana entre las manifestaciones clínicas de la infección por VIH y las cuentas celulares de linfocitos T CD4+ ha hecho de las últimas una rutina en la evaluación de los individuos infectados por VIH. La determinación de cuentas celulares T CD4+ y la medida de los niveles de RNA de VIH en suero o plasma provee una gama de herramientas poderosa para determinar la prognosis y el monitoreo de la respuesta a la terapia. Mientras que la cuenta de células T CD4+ provee información del estado inmunológico actual del paciente, los niveles de RNA de VIH predicen lo que sucederá en la cuenta de células T CD4+ en el futuro cercano y, por lo

tanto, provee una pieza importante de información pronóstica.

Debido a que los linfocitos T CD4+ son orquestadores del sistema inmune coordinando el brazo celular (CD8+) y el humoral (anticuerpos), el conteo de células T CD4+ es un parámetro de laboratorio inmediato que informa sobre la competencia inmunológica del paciente con infección por VIH (los linfocitos T CD4+ además tienen comunicación con el sistema inmune innato a través de las células dendríticas activadas).

Esta medida, que es el producto del porcentaje de células T CD4+ (determinado por citometría de flujo) y la cuenta linfocitaria total (determinada por un conteo sanguíneo de células blancas y el conteo diferencial) se ha mostrado que se correlaciona muy bien con los niveles de competencia inmunológica. Los pacientes con infección por VIH deben realizarse conteos de células T CD4+ en el momento del diagnóstico y después cada 3 a 6 meses.

Se deberá hacer medidas más frecuentes en pacientes en quienes se observe una declinación en sus cuentas. De acuerdo con la mayoría de las guías, una cuenta de células T CD4+ menor de 500/L es una indicación para la consideración del inicio de

terapia antiretroviral (algunos la recomiendan cuando baja de 350/L, pero, como ya mencionamos, evidencia reciente apunta a iniciar la terapia antes de esto); una declinación de la cuenta de células T CD4+ de más de un 25% es una indicación para considerar un cambio en la terapia. Una vez que el conteo de células T CD4+ es menor a 200/L, los pacientes deberán ser colocados en un régimen de profilaxis, por ejemplo, para neumonía por *Pneumocystis* y toxoplasma (considerando ciertos criterios adicionales) y una vez que la cuenta sea menor a 50/L, la profilaxis primaria sería para infección por micobacterias del complejo avium (MAC).

Como con cualquier otra medida de laboratorio, en ocasiones es deseable obtener dos determinaciones antes de realizar cualquier cambio significativo en el manejo del paciente basado tan solo en el conteo de células T CD4+ (En especial porque esta determinación puede verse afectada por factores técnicos, fisiológicos o patológicos).

Los linfocitos T citolíticos (CTL; CD8+) lisan las células que producen antígenos extraños, como las células infectadas por virus y otros microorganismos intracelulares. También participan en la inmunidad celular frente a células tumorales



y aloinjertos. Por último, promueven la activación de los macrófagos por medio de citocinas secretadas.

Estas células CTL expresan el marcador linfocitario CD8. El marcador CD3 es un marcador común para linfocitos citolíticos (CD8+, CD3+, CD4-) y para linfocitos T colaboradores (CD8-, CD3+, CD4+). Esto ha permitido a los inmunólogos identificar las células que participan en las diferentes respuestas inmunitarias, aislarlas y analizar individualmente su especificidad, patrones de respuesta y funciones efectoras. Estos marcadores también son utilizados para definir alteraciones específicas en ciertas subpoblaciones de linfocitos que actúan en varias enfermedades. Este último es el caso del SIDA.

La cuenta de linfocitos T CD8+ se incrementa al inicio de la infección de SIDA y continúa incrementándose conforme progresa la enfermedad (en estadios avanzados de enfermedad existen números muy bajos de linfocitos CD4+, por lo que la estimulación para CD8+ baja y entonces el efecto se pierde y bajan también los números de linfocitos CD8+). De manera general es posible decir

que la población de linfocitos que expresa el marcador CD4 es colaboradora o inductora, la que expresa el marcador CD8 es citolítica y ambas expresan el marcador CD3.

El SIDA es la enfermedad de nuestro tiempo, producto de múltiples factores entre los que destacan logros mal manejados como la globalización (de información, de tecnologías, de transporte, etcétera -con todo lo que esto implica) y algunos triunfos ideológicos como las tan peleadas libertad e igualdad.

Es una enfermedad para la cual resulta infructuoso buscar culpables, todos los infectados con el VIH son víctimas. Por si fuera poco, sabemos que psicológica y socialmente (en la familia y en su comunidad, incluso en ocasiones con el personal sanitario) el paciente de SIDA sufre de una marca que lo puede deprimir, hacer que albergue sentimientos de culpa destructivos, etcétera; un estigma que lo segrega, muchas veces aún en la cercanía familiar. Su condición (y lo que es peor, su persona) habitualmente se vuelve el tabú del que no es recomendable hablar para evitar juicios o las consecuencias de los prejuicios de los

demás. Los profesionales de la salud tenemos ante nosotros el reto de procurar a estos seres humanos la mejor calidad de vida y prolongar, en la medida de lo posible, la misma (Esto incluye la interconsulta con otros especialistas como lo son los mismos psicólogos).

Ya hemos superado la etapa en la que procurar la supervivencia era la meta, hoy es una realidad que un paciente bien tratado vive más y mejor y, lo que es más importante, puede tener a su alcance muchos de los estímulos que normalmente nos hacen felices. Nota: Hoy se reconoce y exige que todo estudio de VIH debe ser realizado en forma voluntaria, explícitamente autorizado por el paciente y con pleno respeto hacia su confidencialidad.

TELÉFONO: (833) 800.16.44 al 47
Servicio 24/365

TAMAULIPAS

TAMPICO

SUC. BENE
URGENCIAS 24 HRS.
Av. Hidalgo #3909 Col. Guadalupe.

SUC. CENTRO
Altamira #104 Ote.
Zona Centro.

SUC. MEDICA PLAZA
Cristobal Colón #104 Sur
Zona Centro.

SUC. CENTRO MÉDICO
Dr. Carlos Canseco #201 nte.
Zona Centro.

SUC. CFE
Av. Chairel #100
Col. Jardín

SUC. EJÉRCITO MEXICANO
Av. Ejército Mexicano #1100 L-2
Col. Allende.

SUC. ICEST
Calle E #901
Col. E. Cárdenas González.

SUC. MÉDICA SALVE
Prolongación Av. Hidalgo #6317
Col. Nuevo Aeropuerto.

SUC. MORELOS
Vicente Guerrero #802
Col. Morelos.

SUC. NORTE
Av. Tamaulipas #732-D
Col. Nuevo Rastro Municipal

SUC. NVO. PROGRESO
Josefa Ortiz de Domínguez #204
Col. Nuevo Progreso.

SUC. NVO. PROGRESO II
Josefa Ortiz de Domínguez #309
Col. Nuevo Progreso.

SUC. PLAZA PALMAS
Paul P. Harris #102
Fracc. Vista Hermosa

SUC. TANCOL
Av. Rivera de Champayan #126-B
Col. Naranjal.

SUC. UNIDAD MODELO
Av. Norte #101
Col. Ampl. Unidad Modelo.

MADERO

SUC. ZONA CENTRO MADERO
G. Rivas Guillén Local 2
Edificio B #318
Zona Centro.

SUC. IMSS
Blvd. A. López Mateos #821
Col. Esfuerzo Nacional.

SUC. MADERO
1ro. de Mayo #510 Pte.
Col. 1ro. de Mayo.

SUC. UNIDAD NACIONAL
Av. Tamaulipas #212 Nte
Col. Unidad Nacional.

SUC. UNIDAD NACIONAL II
Calle 7ª #101
Col. Jardín 20 de Noviembre.

SUC. UNIDAD NACIONAL III
Av. Tamaulipas #217-101
Col. Unidad Nacional.

SUC. UNIMEDEM
Morelia #103 Sur.
Col. Primero de Mayo.

ALTAMIRA

SUC. ALTAMIRA
Morelos #3 Nte.
Zona Centro.

SUC. ARBOLEDAS
Av. P.D. Lote 24 Mzn. 1 #151
Fracc. Arboledas IV

SUC. DUPONT
Av. Cuarta #306
Col. Miramar.

SUC. MASECA
Francisco I. Madero #400.
Francisco I. Madero.

SUC. MORITA
Calle 2 #114
Col. La Morita.

MATAMOROS

SUC. HOSPITAL CMI 24/hrs
Sergio Martínez Calderoni #20
Col. Victoria, Sección Fiesta.
Tel. (868) 817-5296
y (868) 811-0000 ext #010

SUC. HOSPITAL GUADALUPE
Calle 6ta. #72 entre Rayón y Victoria
Zona Centro.
Tel. (868) 813-9415

CENTRO MÉDICO SPEED MED
Calle Norte 4 # 1,
Av. Lauro Villar y Ote.2 (consultorio 5)
Col. Cd. Industrial
Tel. (868) 149-0927

CD. VICTORIA

SUC. HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD
Libramiento Naciones Unidas S/N
Fracc. Área Pajaritos entre
Carr. Matamoros y Blv. Praxedis Balboa
Tel. (834) 153-6100 ext. #1563

SUC. OCHO CARRERA
Ocho Juan B. Tijerina #876
Col. Morelos.
Tel. (834) 316-2032

SUC. PROVIDENCIAL
Av. Norberto T. Zapata #4835
Col. Fracc. Ampliación Villarreal.
Tel.: (834) 112-0580

S.L.P.

SUC. BENEFICENCIA S.L.P.
Av. Carranza #1076
Col. Tequisquiapan.
Tel. (444) 833-8740
(444) 813-4048 ext.150, 204

SUC. MÉDICA ARISTA
Calle Mariano Arista #931-L
Col. Tequisquiapan.
Tel: (444) 808-4071
(444) 822-4258

VERACRUZ

CARDEL

SUC. CARDEL
Av. Emiliano Zapata #70 int 2
Col. Centro.

COATZINTLA

SUC. COATZINTLA
Av. A. López Mateos #23-D
Col. Adolfo Ruiz Cortínez.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

SUC. OLMECAS
Calle Cazones #8
Fracc. Olmecas.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

CD. CUAUHEMOC

SUC. CASA BLANCA
Geranio S/N Depto. #7
Cong. Anáhuac.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

VILLA CUAUHEMOC

SUC. VILLA CUAUHEMOC
Fco. I. Madero S/N
Zona Centro.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

POZA RICA

SUC. ARCANGELES
Blvd. Lázaro Cárdenas #715
Col. Morelos.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

SUC. ICHANTE
Av. Independencia #1307 Local 1
Col. Manuel Ávila Camacho.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

SUC. LÁZARO CÁRDENAS
Blvd. Lázaro Cárdenas #821
Col. Morelos.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

VERACRUZ

SUC. CLÍNICA SAN LUIS
Av. Cristóbal Colón #520
Fracc. Reforma.
Tel. (229) 100-2424 ext.103
(229) 100-2424

SUC. ICAZO
Icazo #1301 A y B
Col. Formando Hogar.
Tel. (229) 939-4206

TAMPICO ALTO

SUC. TAMPICO ALTO
Blvd. Rafael Murillo Vidal #116
Zona Centro.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

TUXPAN

SUC. CENTRO MÉDICO TUXPAM
Av. Cuauhtemoc #82 Int. Q
Col. Del Valle.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

SUC. HOSPITAL ESPAÑOL DE VERACRUZ
URGENCIAS 24 HRS.
Av. 16 de Sep. #955
Zona Centro.
Tel. (229) 931-2865
y (229) 931-2993



@Lister_Lab



GrupoLister



ListerTV

www.lister.com.mx