



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

RELACIÓN ENTRE LA CUENTA CELULAR DE CD4+ Y EL TROPISMO DEL  
VIH-1 POR LOS RECEPTORES DE QUIMIOquinas CCR5 Y CXCR4.  
ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN UN HOSPITAL-ESCUELA DE TERCER  
NIVEL DE ATENCIÓN EN MÉXICO.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA  
INTERNA

PRESENTA

**DAVID HUMBERTO MARTÍNEZ OLIVA**

**TUTORES**

DR. LUIS ENRIQUE SOTO RAMÍREZ

DRA. MARIA LORENA CABRERA LÓPEZ

**MÉXICO, D.F. 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **DEDICATORIA:**

Para mis padres, pilar de mi vida. Sin ustedes no lo hubiera logrado

A mi hermano, gracias por tu apoyo y cariño

Los amo.

A todos los médicos que han contribuido en mi formación académica y personal, especialmente a mis maestros de Médica Sur.

A toda una generación de grandes médicos y personas: mis compañeros y amigos de residencia.

## INDICE

Título.....	4
Resumen.....	5
Problema.....	7
Marco teórico.....	8
Justificación.....	10
Preguntas de investigación.....	12
Objetivos.....	13
Métodos.....	14
Análisis estadístico.....	15
Resultados.....	16
Discusión.....	24
Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	26
Agradecimientos.....	28

## TÍTULO

RELACIÓN ENTRE LA CUENTA CELULAR DE CD4+ Y EL TROPISMO DEL VIH-1 POR LOS RECEPTORES DE QUIMIOCINAS CCR5 Y CXCR4. ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN UN HOSPITAL-ESCUELA DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN EN MÉXICO

DAVID HUMBERTO MARTÍNEZ OLIVA

## RESUMEN

**Introducción:** Los virus R5 trópicos predominan en etapas tempranas de la infección por VIH y después predominan los X4. Los virus X4 trópicos se relacionan con bajas cuentas de CD4+. Sin embargo, es difícil correlacionar la cuenta de CD4+ con el tropismo específico de los virus. El objetivo de nuestro trabajo fue determinar la correlación de la cuenta de CD4 al momento del estudio con el resultado de las pruebas genóticas de tropismo viral y proviral en un grupo de pacientes mexicanos infectados con VIH.

**Métodos:** Se incluyeron muestras de pacientes de diferentes regiones de México, de pruebas genóticas de tropismo en el laboratorio de virología molecular de una institución de tercer nivel de atención en la Ciudad de México, de Julio de 2011 a Diciembre de 2012, fueron analizados de acuerdo a las características de los pacientes, incluyendo cuenta de CD4+ y terapia ARV. Las pruebas genóticas fueron virales o provirales, de acuerdo a *HIV Med 2009;10(Suppl2):71*. El análisis estadístico se realizó con STATGRAPHICS Centurion v. XVI, usando un modelo de regresión lineal, ANOVA y análisis de subgrupos.

**Resultados:** Se incluyeron 353 resultados de muestras de tropismo, así como los datos relacionados con el paciente. 288 hombres y 65 mujeres, con un

promedio de edad de 42.8 años (7 a 75). 98 muestras provenientes de la ciudad de México (27.2%), 78(22.1%) del Norte de México, 93(26.3%) del centro del país y 76(21.53%) de los estados del sur. En 309 casos encontramos un promedio de 10.4 años (0.2-27) con infección con VIH. 311(88.1%) casos tuvieron terapia ARV al momento del estudio con un promedio de tiempo de tratamiento de 1.79 años (SD 1.67). Realizamos 249 genotipos virales (70.54%) y 104 provirales; 226 fueron R5 trópicos (64.02%), y 127 fueron no-R5 (35.98%). El promedio en la cuenta de CD4 para los virus R5 trópicos fue de 330.76, mientras que para los no-R5 fue de 260.26 ( $p=0.4961$ ); sin embargo, la diferencia fue estadísticamente significativa cuando comparamos el subgrupo de pacientes sin tratamiento ARV (389.04 vs 105.5 CD4,  $p=0.007$ ). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el número de CD4 entre los virus R5 y no-R5 cuando se analizaron los subgrupos de menos 100 células, 100-300, 300-500 y más de 500 células.

**Conclusiones:** No hay valor predictivo en la cuenta de células CD4+ al momento de realizar pruebas de tropismo para determinar la posibilidad de los virus R5-trópicos, sin embargo, antes de iniciar el tratamiento ARV hay una clara tendencia de menos virus R5-trópicos así como decremento en la cuenta de CD4+. Ningún valor de la cuenta de CD4+ debería evitar realizar determinación del tropismo, especialmente cuando el inhibidor del receptor CCR5 forma parte del tratamiento planeado.

## **PROBLEMA**

En México, aún no se ha estandarizado ni establecido como recomendación fuerte, la determinación del tropismo del VIH-1 por los receptores de quimiocinas CXCR4 o CCR5 mediante pruebas fenotípicas o genotípicas, ni al momento del diagnóstico ni como parte del seguimiento en los pacientes tratados. En algunos estudios se ha demostrado la prevalencia del tropismo por CXCR4 ante cuentas bajas de células CD4 o en enfermedad avanzada, pero se desconoce si esta relación es en todas las poblaciones seropositivas; esto, podría tener implicaciones terapéuticas en el futuro. Actualmente existe un antagonista de los receptores CCR5, del cual no se ha encontrado un momento o indicación específica para ser incluido como parte del tratamiento antirretroviral; por lo que, conocer el tropismo en cualquiera de las fases y estados de los pacientes con VIH podría también ser un nicho de oportunidad terapéutica en los pacientes.

## MARCO TEÓRICO

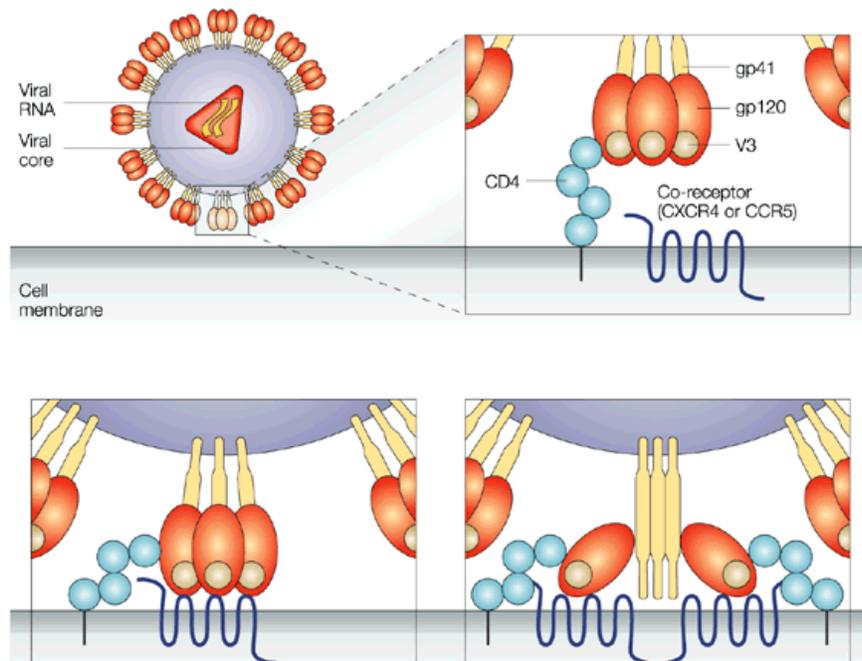
La infección por Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH) es un problema de salud pública mundial con más de 25 millones de muertes en las últimas tres décadas y aproximadamente 34 millones de personas infectadas en el mundo. De acuerdo con CENSIDA y UNAIDS a finales de 2009, había 220'000 adultos infectados, de los cuales solo el 27% recibía terapia antirretroviral (ARV). Los avances en los métodos de diagnóstico, seguimiento y el acceso a nuevos fármacos ARV, han permitido mejorar la calidad de vida y reducir las tasas de contagio entre poblaciones vulnerables.

El VIH es un retrovirus, tiene 2 subtipos. El VIH-1 es prevalente en México, contiene el gen *env* que codifica las proteínas gp 120 y gp 41 a través de las cuales se une al receptor CD4+ de las células del sistema inmunológico. Se han descubierto receptores de quimiocinas, que intervienen en la fusión viral con el receptor CD4+, estos son CCR5 y CXCR4; la región V3 de gp 120 determina el tropismo del virus por dichos receptores (FIGURA 1).

El estudio del tropismo viral, es una prueba de ampliación y secuenciación del RNA obtenido de suero, en la que se amplifica la región V3 para determinar el tropismo por los receptores de quimiocinas. Esto se puede determinar mediante pruebas fenotípicas y genotípicas.

El tropismo por el receptor CCR5 es más frecuente. Se ha establecido que los virus que utilizan el correceptor CCR5 predominan en etapas

tempranas, mientras que los CXCR4-trópicos en etapas avanzadas. La presencia de virus CXCR4-trópicos se ha asociado con cuentas celulares de CD4+ bajas y acelerada progresión de la enfermedad, no está claro si es causa o consecuencia. Sin terapia ARV, los virus X4 se asocian a más rápido decremento de CD4+ independientemente de la cuenta basal o la carga viral, con terapia ARV es controversial. Una de las teorías acerca de este fenómeno virológico, postula que los macrófagos que se encuentran en los sitios de infección primaria, expresan predominantemente el receptor CCR5; y que además, su tasa de división celular, así como en las células T activadas y células T de memoria es más rápida, lo cual probablemente contribuye a determinar el tropismo.



**Figura 1.** Modelo de interiorización del VIH-1, a través de correceptores de membrana en la célula CD4+.

## JUSTIFICACIÓN

El tratamiento ARV ha permitido una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida de los pacientes; sin embargo, los ARV tienen la desventaja de generar resistencia selectiva y eventos adversos, lo que ha contribuido a la búsqueda continua de nuevos fármacos para resolver este tipo de problemas. Debido a ello, nuevos fármacos basados en la inhibición de correceptores han surgido en los últimos años. Los dos correceptores conocidos del VIH son CCR5 y CXCR4, que son fundamentales para la entrada del virus en la célula huésped. La “preferencia” para el uso de cualquiera de dichos correceptores se define como tropismo viral del VIH. Cuando el virus utiliza exclusivamente el correceptor CCR5, el virus es llamado R5, y cuando utiliza el correceptor CXCR4 se denomina X4. En ocasiones, el VIH puede usar las dos correceptores, en este caso, se denomina “dual mix” y está designado como R5 / X4-trópico. Los fármacos antagonistas de CCR5 inhiben exclusivamente la replicación de variantes de VIH que tienen tropismo R5; por lo tanto, el uso de estos, requiere conocimiento previo de tropismo viral. Actualmente, el único antagonista de CCR5 aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) es Maraviroc (MVC), aunque otros inhibidores de CCR5 han sido desarrollados (vicriviroc y aplaviroc). MVC fue aprobado inicialmente para el tratamiento de los pacientes en falla virológica como resultado de la resistencia desarrollada a

otras drogas, posteriormente, su uso fue aprobado en pacientes sin exposición previa a tratamiento en Estados Unidos.

Es posible que en México se establezcan las indicaciones para el uso de Maraviroc como parte del tratamiento ARV, ya sea en los pacientes con falla virológica o sin exposición a tratamiento, siempre y cuando se incluya como obligatoria, la prueba de determinación del tropismo viral o proviral. Es probable también, el desarrollo de nuevos fármacos en el futuro, que ofrezcan inhibición de otros correceptores o tengan menores efectos adversos e interacciones con otros ARV, con el objetivo de ampliar las posibilidades terapéuticas de los pacientes con VIH.

## PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Existe una relación directa entre cuentas celulares bajas de CD4+ y el predominio de virus X4-trópicos en los pacientes con VIH?
2. ¿Existe predominio del tropismo por el correceptor CXCR4 en etapas avanzadas de la infección por VIH?
3. ¿Predominan los virus CCR5-trópicos al inicio de la enfermedad?
4. ¿Hay alguna relación entre las cuentas nadir de CD4+ y el tropismo del VIH?
5. ¿Afectan, el tiempo de progresión, el tiempo de tratamiento y la cuenta celular de CD4+ el tropismo del virus por los correceptores de quimiocinas?

## **OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo es determinar si existe relación entre cuentas bajas de células CD4+ y el tropismo del virus por el receptor de quimiocinas CXCR4 (virus X4), en pacientes con y sin tratamiento ARV, independientemente del tiempo de diagnóstico de VIH en una población de pacientes mexicanos.

Como objetivos secundarios:

- Relación entre cuentas altas de células CD4+ y virus R5-trópicos
- Relación entre el tropismo y la cuenta nadir de CD4+

## **MÉTODOS**

La presente tesis es resultado de un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo y de correlación lineal.

Se realizó consulta de una base de datos del INCMNSZ que incluyó a pacientes de cualquier edad, con diagnóstico de VIH, independientemente del tiempo de diagnóstico, status de tratamiento, género y comorbilidades; de diferentes regiones del país, en el periodo de julio de 2011 a diciembre de 2012, a quienes se realizó la prueba de genotipificación para el Tropismo del VIH-1, que se basa en la extracción, amplificación y secuenciación del gen que codifica la región proteica V3 de gp120 del VIH-1 el cual es el mayor determinante del Tropismo del VIH-1, cuenta celular de CD4+ y carga viral.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó mediante el programa STATGRAPHICS Centurión Versión XVI, utilizando modelo de regresión lineal, análisis de Varianza (ANOVA simple) y análisis de subgrupos de acuerdo a la cuenta celular de CD4+ y al tiempo en años, con tratamiento ARV. Se utilizó prueba de Fisher para determinar la distribución de los resultados, y se verificó mediante sesgo estandarizado (rango normal -2 a +2), de igual modo la significancia estadística con valor de p menor a 0.05.

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 353 pacientes, cuyos datos fueron extraídos de una base de datos del laboratorio de virología molecular de un hospital-escuela de tercer nivel de atención de la ciudad de México. Se incluyeron pacientes de cualquier género y edad con diagnóstico de VIH, independientemente del tiempo de diagnóstico y estado de tratamiento, provenientes de diferentes regiones del país, a quienes se hicieron determinaciones de tropismo viral o proviral, cuenta de CD4+ y carga viral.

De los 353 pacientes analizados (TABLA 1), 288 eran hombres (81.58%) y 65 mujeres. El promedio de edad fue de 42.8 años (7 a 75 años con una DE de 11.26 años) sin datos aberrantes significativos por prueba de Grubb ( $p = 0.4701$ ). La distribución por regiones fue: 98 pacientes del D.F. (27.2%), 78 del norte del país (22.1%), 93 de estados del centro (26.3%) y 76 de la zona sur (21.53%), 4 no especificaron. 309 de los 353 reportaron el tiempo en años desde el diagnóstico de VIH, con un promedio de 10.84 años (0.2 a 27 años con una DE 5.55). 311 pacientes tenían tratamiento ARV al momento del registro (88.1%), el tiempo promedio de tratamiento fue de 1.79 años con una DE 1.67 años.

<b>Tabla 1. Características de la muestra (n=353)</b>			
<b>Variable</b>	<b>Característica (Número y porcentaje)</b>	<b>DE IC 95%</b>	<b>Valor de p</b>
Género	Hombres Mujeres	288 (81.58%) 65 (18.41%)	-
Edad*	7-75 años (rango 68, promedio 42.86 años)	DE 11.2636 (10.48-12.16) Coef Var 26.27%	0.4701 (test de Grubb)
Origen <sup>^</sup>	Cd. de México Norte Centro Sur Desconocido	96 (27.2%) 78 (22.1%) 93 (26.35%) 76 (21.53%) 10 (2.83%)	-
Tiempo de diagnóstico	0.2-27 años (rango 26.8, promedio 10.84 años)	DE 5.5557 (5.14-6.03) Coef Var 51.25%	
Tratamiento ARV	Con ARV Sin ARV No especificado	311 (88.1%) 36 (10.2%) 6 (1.7%)	-
Tiempo de tratamiento ARV	0-10.6 años (rango 10.6, promedio 1.79 años)	DE 1.6750 Coef Var 93.25%	
Cuenta de CD4+*	4-997 (rango 974, promedio 287.4 CD4+)	DE 212.071 (197.39-229.11) Coef var 73.38%	0.0006 (test de Grubb)
Prueba genotípica de tropismo	Viral Proviral	249 (70.54%) 104 (29.46%)	-
Resultados del tropismo	Virus R5 Virus no-R5	226 (64.02%) 127 (35.98%)	-

\* Se excluyeron valores aberrantes significativos, evaluados por prueba de Grubb  
<sup>^</sup> Los estados incluidos en la región Norte son: Nuevo León, Sonora, Tamaulipas y BCN y S; para el Centro: Morelos, Jalisco, Hidalgo, Colima, Tlaxcala y Edo. México; para el Sur: Veracruz, Chiapas, Yucatán, Q. Roo y Tabasco.

Se realizaron 104 determinaciones de tropismo proviral (29.46%) y 249 de tropismo viral (70.54%). De los 353, 226 se reportaron como R5 trópicos (64.02%) y 127 como No R5 (35.98%).

Para el conteo de los CD4+ de manera global, se excluyeron 5 valores que fueron determinados como atípicos mediante prueba de Grubb (p 0.00006), por lo que el promedio de los 348 fue de 287.4 CD4+ con una DE 212.071. De los 353 tropismos, 226 fueron R5 (64.02%) y 127 se reportaron no R5 (X4); el

promedio de CD4+ encontrado en los pacientes con tropismo R5 fue de 330.76 (con un sesgo estandarizado de 19.63), mientras que en los No R5 el promedio fue de 260.26 CD4 (sesgo estandarizado de 5.41). La razón F (varianza entre e intragrupos) fue de 57 con una p de 0.017, sin embargo la verificación de la varianza con prueba de Levene no resultó estadísticamente significativo (p 0.4961) (GRÁFICOS A Y B).

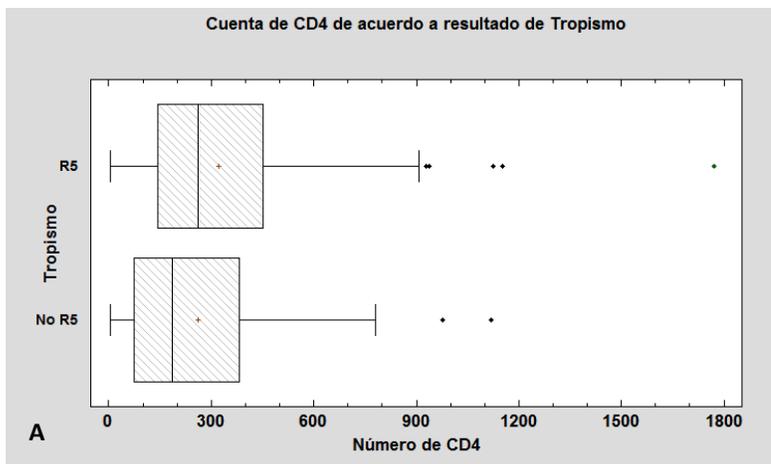


Gráfico de cajas y bigotes (A) en el que se muestran los valores en la cuenta de CD4+ para cada tropismo, con los

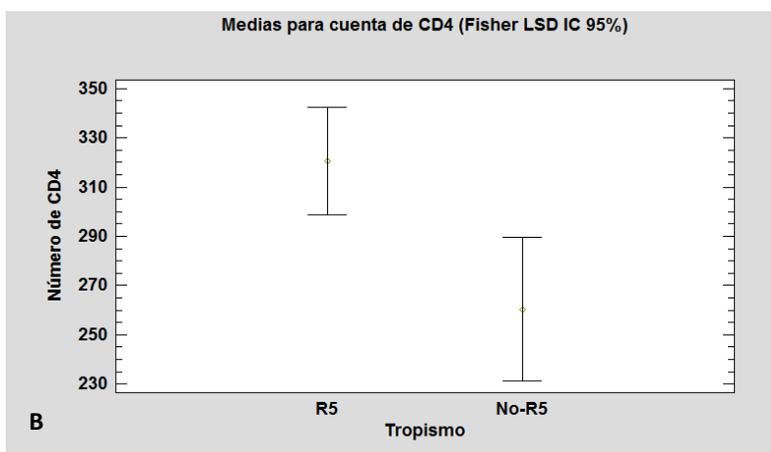


Gráfico de medias (B) en el que se muestran los valores promedio, desviaciones estándar con IC 95%, máximos y

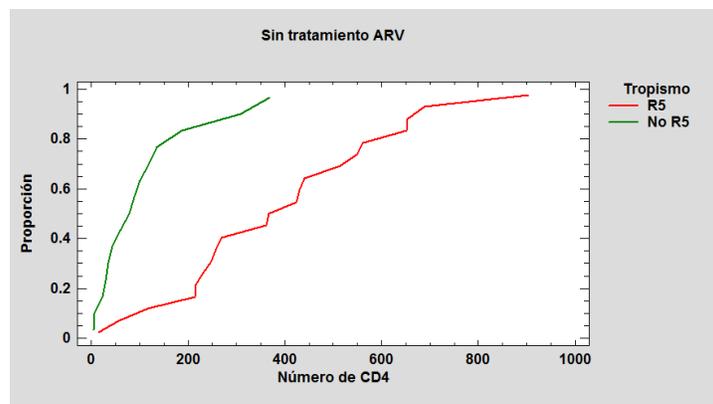
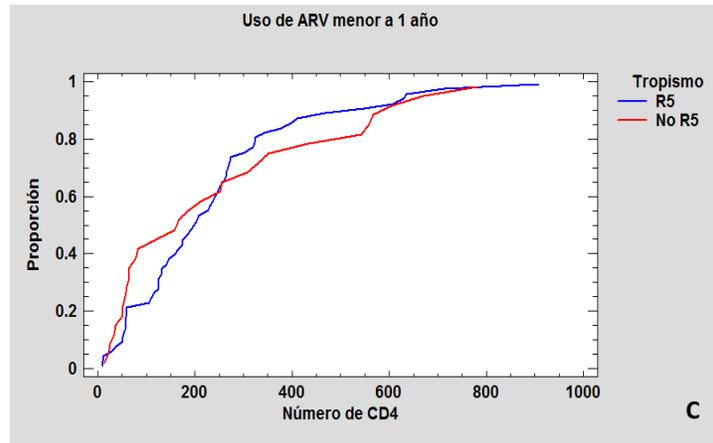
Se analizó la correlación entre el resultado del tropismo y la cuenta de CD4+ encontrada independientemente del tratamiento (TABLA 2), para lo que se clasificaron cuatro grupos según el número de CD4+ (y de acuerdo a las gráficas de distribución de la muestra) en grupo 1: menos de 100 CD4+, grupo2: de 100 a menos de 300, grupo 3: entre 300 y menos de 500 y grupo 4: 500 o más CD4+, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados tropismo R5 y no R5 en cuanto al promedio de CD4+, rangos y medianas ( $p= 0.4548, 0.3304, 0.6544$  y  $0.4085$  respectivamente). También se analizó la correlación entre el resultado de tropismo y cuenta de CD4+ según el tiempo de tratamiento, para los cuales se subdividieron en cuatro grupos: Sin tratamiento, tratamiento mayor a 5 años, tratamiento entre 1 a 5 años y tratamiento menor a 1 año, independientemente del esquema ARV; el grupo sin tratamiento ( $n: 36$ ) presentó una diferencia estadísticamente significativa en el conteo de CD4+ el cual fue mayor en quienes se reportó tropismo R5 (promedio de CD4+ de 389.04) en comparación con los No R5 (promedio de CD4 de 105.4) con una  $p$  de 0.007; los tres grupos de tratamiento no tuvieron diferencias ( $p 0.6546, 0.6627$  y  $0.0816$  respectivamente) (TABLA 3 – GRÁFICOS C Y D). 221 de los 353 pacientes, tenían registrada la cuenta nadir de CD4+, de los cuales, 136 fueron R5-trópicos y 85 fueron no-R5, la media de CD4+ fue de 141.5 (DE 128.7) para los R5 y de 126.48 (DE 127.6) para los no-R5, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p 0.39$ ) (GRÁFICOS E Y F)

Finalmente, el subgrupo de pacientes con más de 10 años de diagnóstico (n:170) tuvo un comportamiento similar al del total, cuando se analizaron aquellos con terapia ARV (151) y sin la misma (15), con una diferencia estadísticamente significativa en este último subgrupo (TABLA 4 – GRÁFICOS G Y H).

<b>Tabla 2. Tropismo de acuerdo a cuenta de CD4+. Análisis de subgrupos</b>				
Número de CD4+ (cels/mm <sup>3</sup> ) n= 353	Tropismo	Media células CD4 (cels/mm <sup>3</sup> )	Sesgo estandarizado	Verificación de la varianza (Test de Levine) IC 95%
Menos de 100 n= 75	R5: 35	52.2	- 0.8447	p=0.45
	No R5: 40	51.4	- 0.2749	
100 – menor a 300 n= 132	R5: 93	198.58	0.2677	p=0.33
	No R5: 39	186.0	0.0964	
300 – menor a 500 n= 79	R5: 51	386.64	0.7765	p=0.65
	No R5: 28	379.6	1.0292	
500 o más n= 67	R5: 47	739.12	10.9346	p=0.40
	No R5: 20	657.05	3.3139	
Cuenta nadir n= 221	R5: 136	141.58	6.1519	p= 0.39
	No R5: 85	126.48	5.9410	

<b>Tabla 3. Tropismo y cuenta de CD4+ de acuerdo a tiempo de tratamiento ARV. Análisis de subgrupos</b>				
Tiempo de tratamiento ARV (en años) n=299/353*	Tropismo	Media células CD4 (cels/mm <sup>3</sup> )	Sesgo estandarizado	Verificación de la varianza (Test de Levine) IC 95%
5 o más n= 21	R5: 9	360.22	1.7253	p=0.66
	No R5: 12	352.41	0.9163	
1 a menos de 5 n= 189	R5: 123	352.55	8.3520	p=0.65
	No R5: 66	292.16	4.1387	
Menos de 1 n= 89	R5: 59	234.05	4.6028	p=0.081
	No R5: 30	237.76	2.1722	
Sin tratamiento n= 36	R5: 21	389.04	0.7138	<b>p=0.006</b>
	No R5: 15	105.4	2.4150	

\* De los 311 pacientes con tratamiento ARV, 299 pacientes especificaron el tiempo de tratamiento y 12 no lo hicieron. 6 pacientes no especificaron y 36 no tenían tratamiento.



D

Gráficos de cuantiles en los que se muestra la correlación entre el número de CD4+ y el resultado de la prueba genotípica de tropismo en los pacientes que tienen menos de un año de tratamiento ARV **(C)**, y los pacientes sin tratamiento **(D)**. En los últimos, se observan menores cuentas de CD4+ entre los pacientes con tropismo por receptores No-R5.

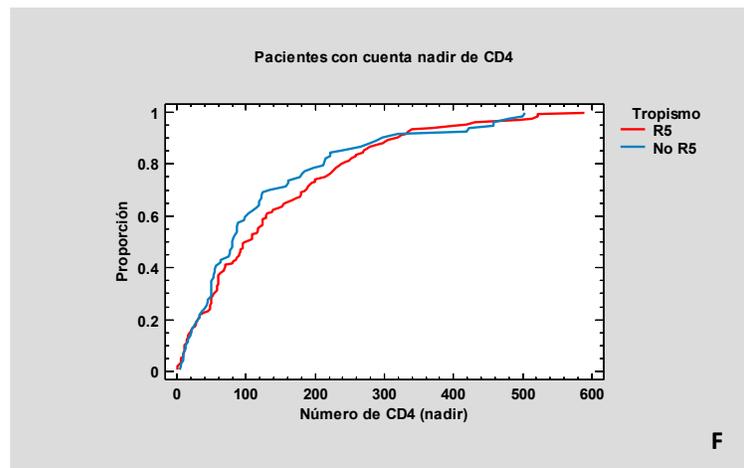
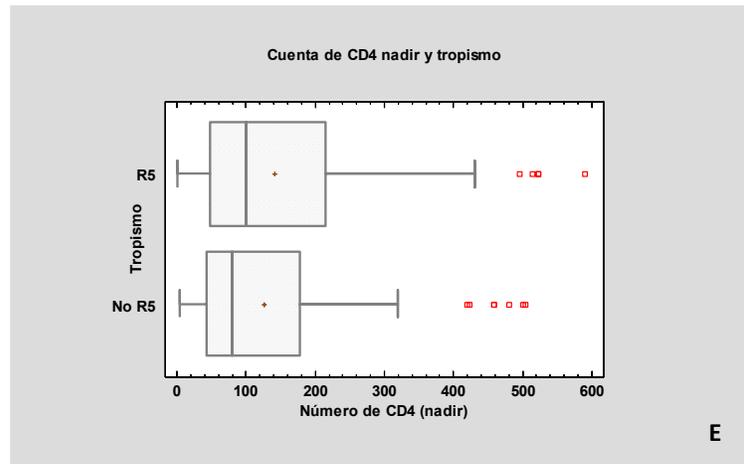
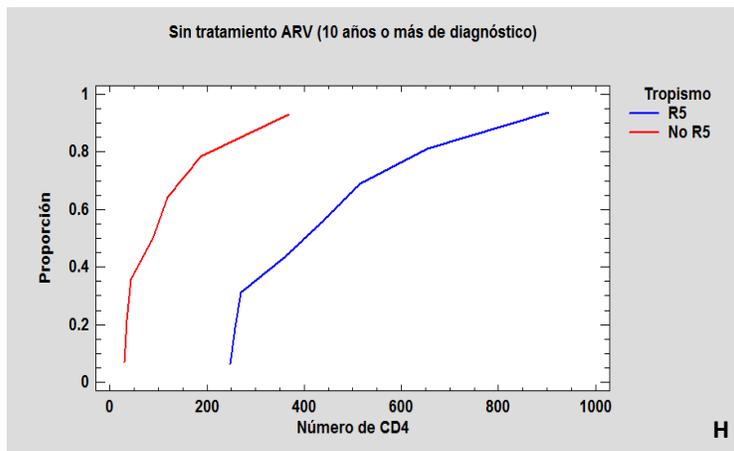
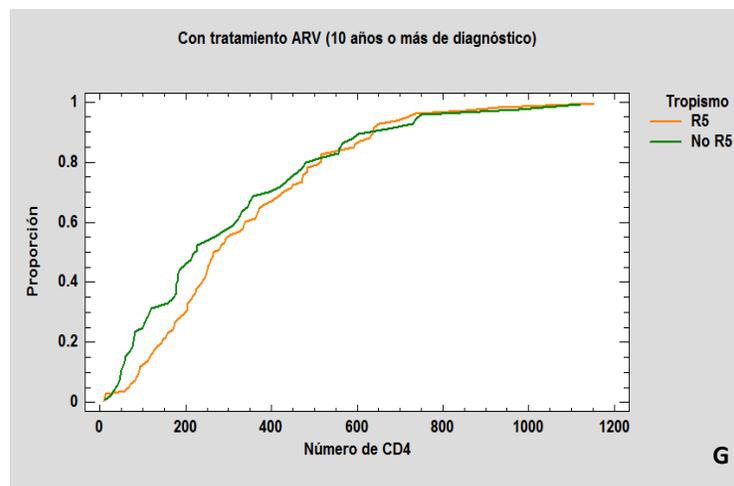


Gráfico de cajas y bigotes **(E)** y de cuantiles **(F)**, en los que se muestra la correlación entre el número de CD4+ de la cuenta nadir de los pacientes y el resultado de la prueba genotípica de tropismo en ese subgrupo de pacientes.

**Tabla 4. Tropismo y cuenta de CD4+ en pacientes con más de 10 años de diagnóstico de VIH. Análisis de subgrupos**

Subgrupo con más de 10 años con VIH n= 170*	Tropismo	Media células CD4 (cels/mm <sup>3</sup> )	Sesgo estandarizado	Verificación de la varianza (Test de Levine) IC 95%
Con tratamiento ARV n= 151	R5: 89	322.05	5.4126	p=0.39
	No R5: 62	3298.25		
Sin tratamiento ARV n= 15	R5: 8	456	1.7013	p=0.005
	No R5: 7	124.14		

\* 4 no especificaron si tenían tratamiento



Gráficos de Cuantiles (G,H) del subgrupo de pacientes con más de 10 años de diagnóstico de infección por VIH, se aprecia la misma tendencia que el global, siendo los pacientes sin tratamiento ARV en los que se observan menores cuentas de CD4+

## DISCUSIÓN

Mediante este estudio es posible determinar que las cuentas bajas de CD4 a través del tiempo en los pacientes con VIH no están relacionadas con el tropismo del virus por el receptor CXCR4, ya que en ninguno de los grupos está relación lineal fue estadísticamente significativa.

Existe significancia en el grupo de los pacientes sin tratamiento ARV en quienes si se observa una correlación importante entre menores cuentas de CD4 y el tropismo No R5 o X4 y, obviamente mayor número de CD4 en quienes se reportó tropismo R5, sin embargo, la muestra es muy pequeña comparándola con el total.

El subgrupo de pacientes con 10 años o más de diagnóstico con infección por VIH, tuvo las mismas tendencias que la población global, mostrándose una correlación significativa en el grupo sin tratamiento.

Debido a que ha sido aprobado en Europa y Estados Unidos, el antagonista de la molécula CCR5 como alternativa de tratamiento en los pacientes R5-trópicos, es necesario determinar el tropismo independientemente de la cuenta celular de CD4+, la presencia o no de tratamiento ARV y la temporalidad del mismo.

## CONCLUSIONES

No hay valor predictivo en la cuenta de células CD4 al momento de realizar pruebas de tropismo para determinar la posibilidad de los virus R5-trópicos, sin embargo, antes de iniciar el tratamiento ARV hay una clara tendencia de menos virus R5-trópicos así como decremento en la cuenta de CD4. Ningún valor de la cuenta de CD4+ debería evitar realizar determinación del tropismo, especialmente cuando el inhibidor del receptor CCR5 forma parte del tratamiento planeado.

Es necesario realizar otros estudios con mayor muestreo de pacientes sin tratamiento y con tratamiento, en quienes se conozca el tiempo de evolución desde el diagnóstico de la infección por VIH, con adecuado seguimiento, con el fin de determinar la relación entre la cuenta celular de CD4+, el tropismo viral y las implicaciones de la terapia ARV sobre ambas variables, con el fin de establecer los beneficios de realizar pruebas genotípicas de tropismo de manera rutinaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. In: **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition**. New York: Saunders; 2015 pp. 1469-1482, 1526-1539.
2. De Boni R, Veloso VG, Grinsztejn. **Epidemiology of HIV in Latin America and the Caribbean**. *Curr Opin HIV AIDS* 2014; **9**:192-198.
3. Zhanf Y, De Lara C, Worth A, Hegedus A, Laamanen K, Beverley P, *et al*. **Accelerated InVivo proliferation of memory phenotype CD4+ T-cells in human HIV-1 infection irrespective of viral chemokine Co-receptor tropism**. *PLOS Pathogens* 2013; **9**:1-12.
4. Perreau M, Levy Y, Pantaleo G. **Immune response to HIV**. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; **8**:333-340.
5. Harrigan R, Geretti A. **Genotypic tropism testing: evidence-based or leap of faith?** *AIDS* 2011; **25**:257-264.
6. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. **Diagnóstico de Laboratorio de la infección por VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales**. *Enferm Infecc Microbil Clin* 2011; **29(4)**:297-307.
7. Bastos G, DePaula JL, Osorio LP, Fonsi M, Lotufo D, Souza J, *et al*. **Concordance of HIV Type 1 tropism phenotype to predictions using web-based analysis of V3 secuencias**. *AIDS Rsearch and Human Retroviruses* 2012; **28(7)**:734-738.

8. Seclén E, Soriano V, González MM, Martín-Carbonero L, Guellerman H, Distel M, *et al.* **Impact of baseline HIV-1 tropism on viral response and CD4 cell count gains in HIV-Infected patients Receiving first-line Antiretroviral therapy.** *The Journal of Infectious Diseases* 2011; **204**:139-144.
9. Ferrer P, Tello M, Montecinos L, Tordecilla R, Rodríguez C, Beltrán C, *et al.* **Prevalence of R5 and X4 HIV variants in antiretroviral treatmentexperienced patients with virologic failure.** *Journal of Clinical Virology* 2014; **60**:290–294.
10. Treviño A, Soriano V, Poveda E, Parra P, Cabezas T, Caballero E, *et al.* **HIV-2 viral tropism influences CD41 T cell count regardless of viral load.** *J Antimicrob Chemother* 2014; **69**:2191–2194.
11. Visseaux B, Charpentier C, Rouard C, Fagard C, Glohi D, Tubiana R, *et al.* **HIV-2 tropism is associated with lower CD4+ cell count in treatment-experienced patients [Letter].** *AIDS* 2014; **28(14)**:2160-2162.
12. Pfaff JM, Wilen CB, Harrison JE, Demarest JF, Lee B, Doms RW, *et al.* **HIV-1 resistance to CCR5 antagonists associated with highly efficient use of CCR5 and altered tropism on primary CD4+ cells.** *Journal of Virology* 2010; **84(13)**6505-6514.
13. Lopalco L. **CCR5: From natural resistance to a new anti-HIV strategy.** *Viruses* 2010; **2**:574-600.
14. Lin N, Kuritzkes D. **Tropism testing in the clinical management of HIV-1 infection.** *Curr Opin HIV AIDS* 2009; **4(6)**:481-487.

## **AGRADECIMIENTOS**

**Dr. Luis Enrique Soto Ramírez.** Departamento de Virología molecular Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). UVEH Fundación Clínica Médica Sur.

**Dra. Maria Lorena Cabrera López.** UVEH. Fundación Clínica Médica Sur.

**M en C Luis León Fuentes.** Departamento de Virología molecular INCMNSZ.

**Dra. Yevher Lorena Barrón Hernández.** Departamento de Dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González.

**Dr. Carlos Amir Carmona González.** Departamento de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur.