
Uso la determinación de carga viral en pacientes con infección por VIH

Viral load test for patients with HIV infection

Héctor Xavier Zambrano Manrique *

El uso del examen de determinación de carga viral utilizando la tecnología demuestra cómo la patología molecular puede cambiar el conocimiento de la fisiopatología de una enfermedad y los conceptos acerca del manejo de los pacientes infectados por VIH. La información que este examen provee al médico clínico es esencial en el momento de establecer el pronóstico y medir la eficacia del tratamiento antiretroviral. Sin este examen, el cuidado de un paciente VIH positivo puede ser incompleto. El objetivo de este artículo es mostrar la utilidad de esta técnica, sus aplicaciones actuales y los retos que se deben afrontar en los países del tercer mundo para hacerla disponible a todos los que la necesitan.

Sumario:

1. Descripción del VIH
2. Características clínicas de la infección por VIH
3. Exámenes que se realizan y utilidad.
4. Qué es y cuál es la utilidad de la carga viral
5. Descripción del método
6. Perspectivas a futuro

Palabras clave: Carga viral, VIH, cuidados de salud

The use of viral load test is an example of how molecular pathology is able to change our knowledge about a disease and the basic concepts about the management of patients with HIV infection. The information this test provides to the physician is essential to establish the patients' prognosis and antiviral treatment effectiveness. Without this test, patients with HIV infection could have an incomplete health care. The goal of this paper is to show the utility of this technique, its actual applications and the challenges third world countries should face in order to make it available to HIV patients.

Summary

1. HIV virus: brief description
2. Clinical features of HIV infection
3. Tests used and its utilities.
4. What is the viral load test and its utility.
5. Method description
6. Future perspectives

Key words: viral load, HIV, health care

Introducción

La infección por el virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), ha sido en las dos últimas décadas uno de los más grandes retos y desafíos con los que la humanidad se ha enfrentado. En el campo médico los avances han sido superlativos, aunque aún insuficientes. Sin embargo, gracias al estudio de las aplicaciones de la genética, la inmunología, la biología molecular y la infectología, muchos de estos avances en la actualidad sirven para dar un mejor cuidado a los pacientes VIH positivos.

El presente artículo está destinado a hacer una revisión del examen de determinación de carga viral, y detallar sus actuales aplicaciones en el contexto de los actuales conocimientos sobre la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana.

1. Descripción del agente etiológico del SIDA: Virus de Inmunodeficiencia Humana

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que pertenece a la familia lentiviridae. Existen dos formas genéticamente diferentes pero relacionadas de este virus, el VIH-1 y VIH-2, de los cuales el VIH-1 es el subtipo más ampliamente difundido en el hemisferio occidental. El virion del VIH es esférico y contiene un core electrodenso, rodeado por una envoltura lipídica. El core del virus contiene: 1) la proteína mayor del cápside p 24; 2) la proteína de nucleocápside p7/p9; 3) Dos copias de Ácido Ribonucleico (ARN) y 4) tres enzimas virales, a saber, proteasa, inverso transcriptasa e integrasa.

El genoma del provirus contiene los genes gag, pol, y env que codifican las distintas proteínas. Adicionalmente a estos genes comunes e indispensables para la constitución misma del virus, existen otros genes como el tat, rev, vif, nef, vpr, y vpu, que regulan la síntesis y ensamblaje de las partículas virales infecciosas (1).

1. Características clínicas de la infección por VIH

La característica cardinal de la infección sintomática por VIH es la inmunodeficiencia causada por la replicación viral continua. Su capacidad de infectar a las células que expresan el antígeno de superficie CD4 hace que su célula diana en un principio sea el linfocito T-helper o ayudador, que a su vez dirige otras células durante la respuesta inmune. A medida que la infección progresa mayor es la deficiencia no solo cuantitativa sino sobre todo cualitativa de las células CD4. Otras células que se ven afectadas por la acción del VIH son los linfocitos B y los macrófagos. Lo que en definitiva hace que la inmunodeficiencia causada por el VIH sea mixta: celular y humoral.(2)

Clínicamente los síndromes causados por la infección del VIH se pueden explicar por tres mecanismos conocidos:

1. Inmunodeficiencia: que es la consecuencia directa de la acción del VIH sobre las células del sistema inmune. El mayor riesgo de infecciones y la probabilidad de presentar cierto tipos de cáncer como el Sarcoma de Kaposi están relacionadas a este mecanismo.
2. Autoinmunidad: Este fenómeno puede deberse a desórdenes de la función inmune celular como a disfunciones de linfocitos B. Ejemplos de este son la infiltración linfática de distintos órganos y la producción de autoanticuerpos. Este tipo de situaciones puede coexistir con la inmunodeficiencia o presentarse como la única manifestación clínica del síndrome.
3. Disfunciones neurológicas, renales y gastrointestinales (1).

Todos estos mecanismos en una u otra medida contribuyen a la historia natural de la infección del VIH: el desarrollo del Síndrome de

Inmunodeficiencia Adquirida y la muerte del individuo.

2. Exámenes de laboratorio que se utilizan en el contexto de la infección por VIH

Se hará una breve revisión de este apartado, poniéndose énfasis en dar un preámbulo de la significancia y utilidad del examen de carga viral. Existen diversos tipos de pruebas que complementan el estudio clínico de un paciente con infección por VIH, entre ellos:

1. **Tests específicos para detectar VIH.** Este tipo de exámenes incluyen la detección de antígenos y la detección de anticuerpos. El test de Tamizaje (screening) es el test serológico realizado mediante el ensayo de inmunoabsorción mediado por enzimas (ELISA por sus siglas en inglés). El 95% de los análisis son positivos a las seis semanas de la transmisión. Para eliminar la posibilidad de falsos positivos, las pruebas que sean reactivas de manera repetitiva deben a su vez ser confirmadas por el análisis echo por “Western Blot”. El Western Blot es el examen confirmatorio para la detección del HIV. Al combinar con el ELISA tiene una sensibilidad del 99.99%. Se puede tener resultados indeterminados en ciertos casos, como la infección temprana por VIH, infección por VIH tipo 2, enfermedades autoinmunes, embarazo, y administración reciente de vacuna antitetánica (1).
2. **Hallazgos no específicos relacionados con HIV.** Los hallazgos no específicos relacionados con el VIH se centran principalmente en las alteraciones de la biometría hemática. Estos pueden incluir anemia, leucopenia, principalmente linfocitopenia y trombocitopenia, o una combinación de estas. También suele encontrarse un aumento de la tasa de eritrosedimentación, hipergamaglobulinemia policlonal, e hipercolesterolemia. Otro hallazgo común no específico es la anergia cutánea (1).
3. **Marcadores de laboratorio que se usan para establecer el pronóstico.** Existen varios exámenes disponibles que son de utilidad para establecer el pronóstico y realizar el

seguimiento de esta enfermedad. Dos de ellos citaremos en este documento.

1. **Conteo de linfocitos CD 4.** Existen varios métodos para realizar la medición de linfocitos CD4. Su importancia radica en que brinda una medida relacionada con el estado de la función inmune y por tanto de la posibilidad de presentar o no infecciones oportunistas de tal modo que es posible determinar cuál es la morbilidad y mortalidad, pues diversos estudios relacionan la presencia de determinados niveles de CD4 con estos parámetros. Dependiendo de los hallazgos se debe de hacer una medición rutinaria de linfocitos CD4 cada 6 meses cuando al iniciarse el tratamiento antiretroviral el paciente tiene una valor de CD4 superior a 350 células por μL , mientras que debe de realizarse una medición cada 3 meses si en el primer estudio previo a la instauración de la terapia tiene un valor inferior (1).
2. **Carga viral.** El conteo de CD4 mide la función inmune, sin embargo no es adecuado para medir la actividad viral o cuán activa es la replicación del VIH en el organismo. La medición de carga viral provee de esta información y es una herramienta que posee un valor pronóstico independiente de la medición de CD4 (1).

4. Qué es y cuál es la utilidad de la carga viral.

El término "carga viral" es relativamente nuevo en el argot médico. Se lo utilizó inicialmente para describir el número de partículas virales en la infección por VIH. Ahora este es un concepto ampliamente difundido y se lo utiliza también el caso de otros tipos de virus (3).

Se puede definir el concepto de carga viral como la cantidad de partículas virales encontradas en cada mililitro de sangre (4).

Es, sin duda, el primer y más espectacular ejemplo de cómo una técnica de biología molecular ha abandonado los centros de investigación básica para ser puesta en servicio del manejo rutinario de una enfermedad, y a través de ella cambian el concepto mismo de la fisiopatología y de los cuidados de salud de un tipo particular de paciente (5).

Descripción del Método

Existen por lo menos tres distintos métodos empleados para la cuantificación del VIH-1 en el plasma actualmente disponibles en el mercado (4), ellos son:

- A. Hibridización con amplificación de señal
- B. Transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa
- C. Amplificación basada en la secuenciación de ácido nucleico.

A. Hibridización con amplificación de señal

Consiste en la unión de secuencias específicas de ADN de VIH-1 en el ARN viral, seguido de la detección de este proceso mediante una señal de amplificación. Esta tecnología se la utiliza en el método de Bayer b. DNA 3.0

B. Amplificación basada en la secuenciación de ácido nucleico

La técnica consiste en la secuenciación del ácido nucleico y posterior medición del número de partículas amplificadas.

C. Transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa

Consiste en la amplificación enzimática del RNA mensajero del VIH-1 con la posterior retrotranscripción a DNA. Esta tecnología es utilizada por el kit Amplicor 1.5, que es el que se lo utiliza actualmente en el Instituto Oncológico Nacional y es utilizado por el 80% de los centros que se dedican a realizar estudios de carga viral, es considerado el método estándar para medición de carga viral. Es el único kit aprobado por la FDA hasta el momento (5, 6, 7); sigue un flujo de trabajo de tres pasos: 1. La preparación del espécimen, 2. amplificación que consiste en la transcripción inversa del ARN, mediante ciclos de calor realizar la reacción en cadena de polimerasa para aumentar el número de copias, y 3) detección mediante inmunofluorescencia.

En los párrafos subsecuentes se detallará distintos avances que se han logrado en el contexto del conocimiento de la infección por VIH gracias a los aportes de la carga viral.

- I. Se describió que el VIH nunca esta en una fase totalmente latente. Se pudo determinar que el virus, desde el momento mismo de

la infección entra en una exhaustiva etapa de replicación.

Durante las diferentes fases de la enfermedad, existe replicación viral activa, inclusive en la fase llamada “clínicamente latente”. En otras palabras, la infección por virus de inmunodeficiencia humana carece de una fase estrictamente latente, desde el punto de vista microbiológico (2, 5).

II. Se estableció la relación entre la actividad viral y el curso de la enfermedad.

La cantidad de virus presentes en sangre periférica permite demostrar la dinámica de la relación entre el huésped. Gracias al enfoque que se tiene por la carga viral, se lo puede distinguir en tres etapas: 1) la inicial, aguda, 2) intermedia, o crónica, y 3) final o de crisis (1, 2, 8).

La fase aguda temprana, representa la respuesta inicial de un adulto inmunocompetente a la infección por VIH. Se caracteriza inicialmente por una nivel elevado de producción del virus, presencia plasmática, diseminación y siembra en los tejidos linfoides. Sin embargo la infección aguda es rápidamente controlada mediante una respuesta inmune antiviral y producción de linfocitos citotóxicos CD 8+ (8). Desde el punto de vista clínico esta fase está asociada por una enfermedad viral autolimitada en un 50-70% de los casos. Otros síntomas no específicos pueden incluir mialgias, fiebre, pérdida de peso, rash, adenopatías, diarrea y vómito (8, 9).

La carga viral al final de la etapa aguda refleja el equilibrio entre el virus y el huésped, luego de la “batalla inicial” y luego permanece relativamente estable por varios años. Este nivel de viremia estable, es un predictor extremadamente importante de la tasa de progresión de la enfermedad por VIH.

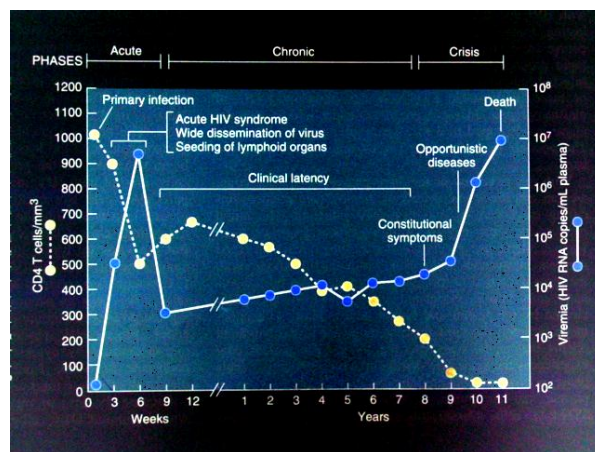
La fase crónica intermedia, representa un periodo de relativo control de la infección por parte del sistema inmune. Es durante este periodo que se instaura el tratamiento antirretroviral, que el examen de carga viral cobra valor en tanto y cuanto permite valorar la respuesta al tratamiento, monitorizarla, prever que no existan complicaciones inclusive antes de que estas ocurran, y eventualmente disponer el cambio de terapia si no hay una respuesta adecuada.

La fase final de crisis es la que se inicia cuando sucede un evento adverso, que puede ser una infección oportunista, y que coincide con el aumento sostenido y exponencial de la carga viral y la disminución de la respuesta inmune del huésped, graficada por la disminución el conteaje de linfocitos T ayudadores, CD 4.

Como podemos observar, la historia natural de la infección por VIH está perfectamente correlacionada a la virulencia del agente etiológico que ha sido establecida por la medición de la carga viral por VIH (10)(Gráfico 1).

Gráfico 1

Correlación de los estadios clínicos de la infección del VIH con los niveles de carga viral



Fuente: Tomado de la sexta edición en Inglés de Anatomía Patológica de Robins.

III. Se pudo establecer el pronóstico sobre la base de la medición inicial de la carga viral.

El examen de carga viral en VIH es una de las herramientas con mayor poder pronóstico en la medicina moderna, rivalizando en este sentido con los sistemas de estadificación en ciertos tipos de cáncer (11, 12).

Diversos estudios han establecido que mediante la determinación inicial de carga viral se puede pronosticar la respuesta al tratamiento antirretroviral, y aún sin este tratamiento, niveles mayores de viremia están relacionados con peor pronóstico y mayor posibilidad de desarrollar el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o de progresión de la infección. Sin embargo no se

puede establecer una relación causa-efecto entre ambos parámetros, puesto que muchos factores están implicados en cuanto una persona infectada con VIH desarrollará SIDA, entre ellas el estado nutricional, el acceso a servicios adecuados de salud y la prevención de enfermedades oportunistas.

IV. Permitió la evaluación de nuevas terapias antirretrovirales en los ensayos clínicos

Durante las dos últimas décadas, muchos de los más importantes eventos en la investigación aplicada en el campo de la medicina se han centrado en encontrar terapias para luchar contra la infección por VIH. El advenimiento de fármacos inhibidores de la retro transcriptas, inhibidores de nucleótidos, o nucleósidos inhibidores de la reverso transcriptasa, tuvo que ser monitorizado de una manera eficaz y efectiva. Nuevamente aquí los ensayos necesitaron de la medición por carga viral para comparar la eficacia de un régimen terapéutico sobre otros o para determinar la manera en que se transmite la enfermedad y la posibilidad de transmisión en los grupos humanos considerados de alto riesgo.

A más de ello, y a través de los ensayos clínicos, se ha podido determinar el valor relativo de la viremia con la transmisión de la enfermedad en los distintos grupos de riesgo (13, 14, 16).

Como sabemos la transmisión de la infección por VIH se da por tres mecanismos: transmisión sexual, por compartir jeringuillas en el caso de usuarios de drogas intravenosas y por transmisión vertical de madre a hijo (13,14,15,16,17,18,19).

Transmisión sexual de VIH y carga viral

Los datos de estudios realizados en países con alta prevalencia de VIH en la población sugieren que existe una mayor predisposición de transmisión de VIH de personas con una carga viral alta a sus compañeros sexuales (10). Esto, que parecería obvio, tiene gran importancia, por que se ha determinado que suprimiendo la viremia o por lo menos atenuándolo a ciertos niveles se puede ayudar a prevenir la transmisión del virus, sumados, claro está, a otras medidas de prevención como el uso del preservativo.

Transmisión de VIH en personas que son usuarios de drogas inyectables.

Este grupo es particularmente importante ya que de acuerdo a estudios epidemiológicos constituyó el punto de enlace entre la población homosexual y la heterosexual. En los estudios realizados en este grupo de pacientes no se determinó que la relación entre la carga viral y el riesgo de infección por VIH sea distinta a las personas que adquirieron VIH por contacto sexual (22).

Relación de carga viral con la transmisión vertical de carga viral.

Este es un grupo de riesgo de gran interés desde el punto de vista investigativo, pues es el único que nos permite tener una idea bastante cercana del momento en que se produjo la adquisición del agente etiológico (23, 24). En el grupo de mujeres seropositivas embarazadas se instituyó la terapia preventiva con ziduidine para evitar la transmisión a sus productos, mostrándose resultados satisfactorios. Esta reducción de los niveles de transmisión después del tratamiento por ziduidina es solo parcialmente explicado por la reducción de los niveles plasmáticos de VIH, ya que la reducción de la carga viral en las madres no fue muy grande desde el momento del inicio del estudio hasta el parto, pero la reducción de transmisión en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento comparado con el grupo de personas que si fue muy significativo (25). Por lo que se concluye que deben de existir otros mecanismos que expliquen esta reducción más allá de la carga viral.

V. Permitió dar pautas de inicio de tratamiento sin que existan manifestaciones clínicas

El tratamiento adecuado para enfrentar la infección por VIH, al igual que en otras enfermedades, no deja de tener complicaciones y aún en aquellos países donde el sistema de salud brinda cobertura a la población de manera eficiente, no deja de ser caro. Por tanto es necesario establecer algoritmos que nos indique cuándo se debe iniciar dicho tratamiento. Aunque no existe consenso al respecto, algunas disposiciones tanto del CDC cuanto de otras instituciones recomiendan que este se inicien cuando se **tenga un contaje de carga viral de más de 20.000 copias por mililitro**. Otros estudios proponen el inicio del tratamiento cuando

el nivel de carga viral oscile entre 10.000 y 30.000 copias por mililitro. En lo que la mayoría de los investigadores están de acuerdo es que para tener una visión adecuada de cada paciente se necesita del dato que da la medición de carga viral.

VI. Permitió determinar la falla de un tratamiento antirretroviral antes de que exista una mayor repercusión clínica

Gracias a los datos de carga viral, se ha tenido una pauta fidedigna del momento en que es necesario el cambio de tratamiento debido a fracaso del mismo. Se considera que si no se ha alcanzado una disminución de la carga viral en un nivel logarítmico 0.5 log ml, el paciente no responde al tratamiento con terapia antirretroviral altamente activa. Sin la carga viral, no habría manera de determinar dicho fracaso terapéutico sino hasta que la enfermedad progrese y en ciertos casos, de manera fatal, aumentando innecesariamente los costos (1)

5. Carga viral y el manejo de pacientes con infección por VIH.

El examen de carga viral no es un método diagnóstico en la infección por VIH, su utilidad es más bien en el pronóstico y monitorización del tratamiento.

Una vez diagnosticado un paciente como VIH positivo, se debe de realizar dos mediciones de carga viral con por lo menos una o dos semanas de intervalo antes de iniciar un tratamiento; esto concomitantemente a la medición de CD4.

Cuando se tenga una carga viral de VIH RNA de entre 10.000 y 20.000 copias por ml, se debe discutir la opción de iniciar la terapia antirretroviral. Si la carga viral es mayor de 20.000 se debe proceder a iniciar la terapia.

Se debe repetir la medición a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento. Posteriormente se debe realizar una medición tanto de carga viral como de CD4 cada tres o cuatro meses.

Si no existe un cambio de valor de viremia mayor a 2.5 log mantenido por más de 6 meses se debe proceder a cambiar el tratamiento (1).

6. Perspectivas presentes y futuras en los países del tercer mundo, a manera de conclusión

Los datos que se señalan en este artículo se basan en varios estudios realizados en distintos países con universos que varían en su tamaño, representación étnica así como en grupos de riesgo. Sin embargo deben ser corroborados por metaanálisis y estudios multicéntricos que incluyan a países del tercer mundo, donde se encuentran la gran mayoría de pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana. Sin embargo los retos en este campo no se limitan a validar estos datos de esa manera. Van mucho más allá.

El manejo de pacientes con VIH en países donde los recursos son limitados, constituye no solo un problema de salud que pone en peligro a la sociedad en su conjunto sino también un reto que debe afrontarse con entereza y creatividad.

Existen varias iniciativas que deben ser aprovechadas para el mayor beneficio de las personas infectadas y para evitar que el número de casos aumente. Entre ellas el aporte de la OMS y la OPS en el Fondo Global para la lucha contra el SIDA, tuberculosis y malaria y el Programa de Iniciativa Conjunta de las Naciones Unidas para VIH/SIDA. En estos se contempla la creación de redes que permitan el acceso a terapia antirretroviral altamente activa. En dichos programas también se contempla un adecuado monitoreo de las personas infectadas mediante el conteo de CD4 y la prueba de carga viral (24).

En la actualidad, en el Ecuador existe un subregistro de las personas VIH positivas a más de ello no hay un adecuado sistema de salud que permita un adecuado tratamiento y seguimiento de estas personas, y quienes tienen acceso a estos servicios lo tienen a un precio excluyente. Lo que es más, el adiestramiento de los trabajadores de salud en la aplicación de terapia antirretroviral altamente activa y el uso e interpretación de las pruebas diagnósticas es limitado.

Por tanto los retos se deben centrar en superar todas estas falencias. Se debe empezar por tratar de establecer nuestros propios registros para así conocer las necesidades y las prioridades al momento de destinar recursos.

En el campo específico de las pruebas por carga viral, el reto mayor es tener una prueba a la que se tenga acceso a un costo que pueda ser cubierto por el paciente o el sistema de seguro que lo protege (5, 7). Es indispensable que el personal de salud tenga una mayor comprensión del significado de los resultados de carga viral en el contexto del manejo del paciente VIH positivo. Obviamente la implementación de esta técnica y del conteo de CD4, CD8, genotipificación y fenotipificación del virus, solo tiene sentido en el cuándo exista de un acceso adecuado de los pacientes a terapia antirretroviral altamente activa. En el momento en que se alcancen estos objetivos, se podrán plantear nuevos retos entre los que podemos enunciar el lograr mayor sensibilidad de carga viral ante niveles mínimos de partículas o buscar el método de determinar la carga viral en los reservorios tisulares del virus. De ahí que el trabajo en este campo tenga mucho camino que recorrer en los países en vías de desarrollo.

Referencias bibliográficas

1. Tierney L, McPhe S, Papadakis M (editores) 2003: Current Medical Diagnosis & Treatment. 42ª ed, Ed Lange Medical Books/ McGraw-Hill, San Francisco, California - Estados Unidos Cap 31, 2002
2. Cotran R, Kumar V, Collings T (editores) Robbins Pathologic Basis of Disease. 6ª ed, Sanders Company, Philadelphia, Pennsylvania, Estados Unidos Cap 7: 236-251, 1999
3. Erbeling EJ, Quinn TC: The clinical utility of viral load monitoring in HIV infection: strengths and limitations. *Genitourin Med Londres, Reino Unido* 72 (6): 393-5, 1996
4. Elbeik T, Loftus RA, Beringer S: Health care industries' perspective of viral load assays: the VERSANT HIV-1 RNA 3.0 assay. *Expert Rev Mol Diagn Londres, Reino Unido* 2 (3): 275-85, 2002
5. Nolte FS: Impact of viral load testing on patient care. *Arch Pathol Lab Med, Chicago Il, Estados Unidos* 123 (11): 1011-4, 1999
6. Elbeik T, Charlebois E, Nassos P, Kahn J, Hecht FM, Yajko D, Ng V, Hadley K: Quantitative and cost comparison of ultrasensitive human immunodeficiency virus type 1 RNA viral load assays: Bayer bDNA quantiplex versions 3.0 and 2.0 and Roche PCR Amplicor monitor version 1.5. *J Clin Microbiol* 38 (3): 1113-20, March 2000
7. Elbeik T, Alvord WG, Trichavaroj R, de Souza M, Dewar R, Brown A, Chernoff D, Michael NL, Nassos P, Hadley K, Ng VL: Comparative analysis of HIV-1 viral load assays on subtype quantification: Bayer Versant HIV-1 RNA 3.0 versus Roche Amplicor HIV-1 Monitor version 1.5. *J Acquir Immune Defic Syndr, Philadelphia, Pennsylvania, Estados Unidos* 1; 29 (4): 330-9, 2002
8. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC: Initial Plasma HIV-1 RNA Levels and Progression to AIDS in Women and Men. *N Engl J Med, Boston, MA, Estados Unidos* 344: 720-725, 2001
9. Musey L, Hughes J, Schacker T, Shea T, Corey L, McElrath MJ: Cytotoxic-T-Cell Responses, Viral Load, and Disease Progression in Early Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *N Engl J Med, Boston, MA, Estados Unidos* 337: 1267-1274, Oct 30, 1997
10. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH: The Rakai Project Study Group Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *N Engl J Med, Boston, MA, Estados Unidos* 342: 921-929, 2000
11. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC : Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med, Boston, MA, Estados Unidos* 344 (10): 720-5, 2001
12. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, Lew JF, Mofenson L, Almy S, Rich K, Handelsman E, Diaz C, Pagano M, Smeriglio V, Kalish LA. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med, Boston, MA, Estados Unidos* 336 (19): 1337-42, 1997
13. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, González C, McMahon D, Richman DD, Valentine FT, Jonas L, Meibohm A, Emini EA, Chodakewitz JA, Deutsch P, Holder D, Schleif WA, Condra JH: Treatment with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Prior Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med, Boston, MA, Estados Unidos* 337: 734-739, 1997
14. Viral Load and Combination Therapy for Human Immunodeficiency Virus Phillips AN, Smith GD, Feder HM, Milch LR, Srinivasan V, Beidas SO,

- Corey L, Holmes KK, Katzenstein D: The AIDS Clinical Trials Group , Study 175 Investigators. N Engl J Med, Boston, MA, Estados Unidos 336: 958-961, Mar 27, 1997
15. Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Lau J, De Gruttola V, Fleming T, Coombs R, Fessel WJ, O'Brien WA, Hartigan P, Hamilton JD: Viral Load and Response to Treatment of HIV. N Engl J Med, Boston, MA, Estados Unidos 334: 1671-1673, 1996
16. Ferre F, Moss RB, Daigle A, Richieri SP, Jensen F, Carlo DJ: Viral load in peripheral blood mononuclear cells as surrogate for clinical progression. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. Chicago, IL, Estados Unidos 10 Suppl 2: S51-6, 1995
17. Harrigan R: Measuring viral load in the clinical setting. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. Chicago, IL, Estados Unidos 10 Suppl 1: S34-40, 1995
18. Chesebro MJ, Everett WD: Understanding the guidelines for treating HIV disease. Am Fam Physician. Ciudad De Cansa MO, Estados Unidos 57 (2): 315-22, 328, 1998
19. Royce RA, Seña A, Cates W, Cohen MS: Current Concepts: Sexual Transmission of HIV. N Engl J Med, Boston, MA, Estados Unidos 336: 1072-1078, 1997
20. Vlahov D, Graham N, Hoover D, Flynn C, Bartlett J, Margolik J, Lyles C, Nelson K, Smith D, Holmberg S, Farzadegan H: Prognostic Indicators for AIDS and Infectious Disease Death in HIV-Infected Injection Drug Users JAMA 279: 35-40, 1998
21. Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG: Maternal viral load and the risk of perinatal transmission of HIV-1. N Engl J Med 341 (22): 1698-700, Nov 25, 1999 No abstract available.
22. Viral Load and Disease Progression in Infants Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1 Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, Lew JF, Mofenson L, Almy S, Rich K, Handelsman E, Diaz C, Pagano M, Smeriglio V, Kalish LA: The Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med, Boston, MA, Estados Unidos 336: 1337-1342, 1997
23. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, O'Sullivan MJ, Van Dyke RB, Jimenez E, Rouzioux C, Flynn PM, Sullivan JL, Spector SA, Diaz C, Rooney J, Balsley J, Gelber RD, Connor EM: The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group Maternal Viral Load, Zidovudine Treatment, and the Risk of Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Infant. N Engl J Med, Boston, MA, Estados Unidos 335: 1621-1629, Nov 28, 1996
24. Reynolds S, Bartlett J, Quinn T, Beyrer C, Bollinger R: Antiretroviral therapy where the resources are limited. N Engl J Med, Boston, MA, Estados Unidos 348: 1806-1809, 2003
- Dr. Héctor Zambrano Manrique**
Teléfono: 593-04-2288088 extensión 153
Correo electrónico: hxzm1984@yahoo.com
Heczambrano@hotmail.com

