



Características sociodemográficas y clínicas, según el índice CD4:CD8, de una población de personas infectadas con el VIH que consultó en la Corporación para Investigaciones Biológicas de Medellín, Colombia

Esteban Villegas-Arbeláez¹, Jorge Humberto Botero-Garcés², Juan Carlos Alzate-Ángel^{1,3}

RESUMEN

Introducción: las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1+) con un índice CD4:CD8 menor a 1, presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por eventos no asociados con el SIDA. El objetivo de este trabajo fue explorar, en la población seleccionada, variables sociodemográficas y clínicas de acuerdo con dicho índice, debido a que este es más informativo que LT CD4+ y LT CD8+ por sí solos.

Materiales y métodos: estudio observacional en pacientes con VIH-1+ atendidos en la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB). En 227 pacientes se evaluaron diferencias en edad, recuento de LT CD4+, carga viral, número y tipo de esquemas. Se dividieron los pacientes en dos grupos: (A con índice CD4:CD8 ≥ 1 y B < 1).

Resultados: el estudio se compuso de la siguiente forma, 71 % hombres y 29 % mujeres. El 22,5 % pertenecía al grupo A y el 77,5 % al B. La media de la edad fue 42,8 años en el grupo A y 45 en el B ($p = 0,176$). El 100 % de los individuos en el grupo A recibían tratamiento y, 97,7 % en el B. La media de LT CD4+ fue de 772,4 para el grupo A y, 448,1 en el B ($p = 0,00001$). En el grupo A el 90,2 % tenían carga viral indetectable, en contraste con el 68,8 % del B ($p = 0,002$). El 41,2 % en el grupo A tuvieron un solo esquema, en relación con el 43,8 % del B ($p = 0,744$).

Conclusiones: la mayoría de los pacientes presentaron un índice CD4:CD8 < 1 a pesar de haber presentado LT CD4+ aceptables. Fue más frecuente encontrar un índice < 1 en los pacientes sin un adecuado control virológico. Se requieren más estudios para determinar las variables asociadas con su normalización.

¹ Unidad de Investigación Clínica – Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.

² Profesor-Investigador, Unidad de Investigación Clínica, Grupo de Parasitología, Corporación para Investigaciones Biológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Unidad de Micología médica y experimental – Corporación para Investigaciones Biológicas-Universidad de Santander.

Correspondencia: Esteban Villegas-Arbeláez; estebanvia92@hotmail.com

Recibido: septiembre 9 de 2019

Aceptado: noviembre 29 de 2020

Cómo citar: Villegas-Arbeláez E, Botero-Garcés JH, Alzate-Ángel JC. Características sociodemográficas y clínicas, según el índice CD4:CD8, de una población de personas infectadas con el VIH que consultó en la Corporación para Investigaciones Biológicas de Medellín, Colombia. *Iatreia*. 2020 Oct-Dic;33(4):333-40. DOI 10.17533/udea.iatreia.60.

PALABRAS CLAVE

Estudios Transversales; Relación CD4-CD8; Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; VIH-1

SUMMARY

Sociodemographic and clinical characteristics based on their cd4:cd8 ratio. of HIV infected persons who consulted at Corporación para Investigaciones Biológicas of Medellín, Colombia

Introduction: Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1+) patients with a CD4:CD8 ratio < 1 presents a higher risk of morbidity and mortality due to not-associated AIDS events. The aim was to explore, in the selected population, sociodemographic and clinical variables, based on that ratio, because it is more informative than LT CD4+ and LT CD8+ by themselves.

Materials and Methods: Observational, in HIV-1 infected patients attended at Biological Research Corporation. In 227 patients, age differences, LT CD4+ count, viral load, number and type of treatments were evaluated. The patients were divided in group A with a CD4:CD8 ratio equal or above to 1, and B below 1.

Results: The study includes 71% of male and 29% of female. 22,5% were from group A and 77,5% from B. The mean of age was 42,8 years old in A and 45,3 years old in B ($p=0,176$). 100% of individuals from group A receive treatment, meanwhile 97,7% in B. Mean of LT CD4+ count was 772,4 cell/ μ L in A and 448,1 cell/ μ L in B ($p=0,00001$). In A, 90,2% had undetectable viral load vs 68,8% in B ($p=0,002$). 41,2% in A had only one type of treatment, vs 43,8% in B ($p=0,744$).

Conclusion: Most of the patients had a CD4:CD8 ratio below to 1, despite an acceptable count of LTCD4+ +. To find a ratio below 1 in patients without an adequate virological control was more frequent. More studies to determinate variables associated with its normalization are required.

KEY WORDS

Acquired Immunodeficiency Syndrome; CD4-CD8 Ratio; Cross-Sectional Studies; HIV-1

INTRODUCCIÓN

La infección por el VIH, debido a la terapia antirretroviral altamente efectiva (TAR), en la actualidad se ha transformado en una enfermedad crónica controlable (1). Con el tratamiento disponible las complicaciones de la enfermedad son determinadas, principalmente, por ser condiciones no asociadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (1,2). Por lo anterior, es necesario brindar un seguimiento continuo al paciente desde el punto de vista clínico, que permita saber si este se encuentra adecuadamente controlado y si es posible prevenir algún tipo de complicación.

Desde la década de los ochenta, en la que se conoció la epidemia por VIH, diferentes parámetros han sido evaluados como posibles predictores de la evolución de los pacientes, entre ellos, el conteo absoluto de linfocitos T CD4+ (LT CD4+), el porcentaje de estos y el índice CD4:CD8. Los tres han sido fuertemente correlacionados y se ha mostrado que son comparables en su habilidad para predecir la progresión al SIDA. A pesar de esto, el conteo de LT CD4+ se considera aún como el mejor marcador de riesgo de eventos oportunistas, cánceres relacionados con el SIDA y la muerte (3).

La TAR ha demostrado que ayuda a restaurar el conteo de LT CD4+ en una proporción importante de pacientes. Sin embargo, la mayoría de ellos persiste con elevación del conteo de linfocitos T CD8+ (LT CD8+), por lo tanto, si no se tiene en cuenta el recuento de estos para calcular el índice, es posible que nos quedemos sin conocer el verdadero estado de él (3). El balance entre la reconstitución inmune y la inflamación/activación inmune puede estar comprometida durante la tendencia del paciente hacia la normalización del índice CD4:CD8.

Una relación CD4:CD8 baja ha sido relacionada con el envejecimiento, además, actúa como un predictor de mortalidad en la población general (4-8). Este índice puede representar efectos combinados de la inflamación y cambios inmunológicos que algunos han denominado *inflammaging* (3). Los pacientes con recuperación de los LT CD4+ que permanecen con un valor bajo (menor que 1) presentan una mayor activación inmune, fenotipos de senescencia inmunológica y un riesgo más alto de morbilidad y mortalidad no asociada al SIDA (3).

A pesar de lo anterior y, aunque la mayoría de las guías mencionan al índice CD4:CD8 como uno de los paraclínicos necesarios de rutina en los pacientes con VIH (9,10), solo mencionan a los LT CD4+ y a la carga viral como los marcadores de seguimiento inmunológico y virológico. En nuestro país, la guía de atención a personas infectadas por el VIH resalta la necesidad de evaluar el conteo de LT CD4+ cada 6 meses en los pacientes que reciben TAR. Sin embargo, a pesar de lo discutido previamente, no se hace énfasis en realizar un seguimiento de la relación CD4:CD8 (10). La presente investigación pretende, entonces, determinar las características sociodemográficas y clínicas, de acuerdo con el índice CD4:CD8, de una población de personas infectadas por el VIH que consultó en la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) entre los años 2016 y 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio observacional analítico de corte transversal en pacientes con VIH-1+ atendidos en la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), donde el grupo A se conformó con los pacientes infectados por el VIH con un valor CD4:CD8 ≥ 1 y, el grupo B, con aquellos infectados con una relación < 1 . Para ambos casos se tomó la última medición de dicho examen con un tiempo no superior a 6 meses desde el reclutamiento.

Criterios y selección de los pacientes

Los participantes fueron reclutados desde el programa de atención a personas infectadas por el VIH de la CIB, entidad que, al 31 de enero de 2018, tenía bajo cuidado a 1.523 pacientes residentes en los municipios del departamento de Antioquia y afiliados a los regímenes subsidiado y contributivo de la EPS Savia salud. De ellos 1.317 se encontraban activos en la base de datos.

Los participantes fueron personas con diagnóstico confirmado de infección por VIH, ya sea con dos pruebas presuntivas positivas o una confirmatoria directa o indirecta (carga viral VIH o Western blot), según el algoritmo dispuesto por la *Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud de Colombia* (10). Los

individuos participantes podían ingresar al estudio con cualquier tiempo de evolución de su enfermedad, debían tener una medición de carga viral de VIH y recuento de LTCD4+/8 en el laboratorio habilitado por la dirección seccional de salud de Antioquia, realizada en el transcurso de los 6 meses anteriores del ingreso al estudio.

Los pacientes fueron seleccionados de la base de datos oficial del programa de atención a pacientes con VIH de la CIB, de manera aleatoria sin reemplazo, hasta completar el tamaño muestral propuesto. Se les informó previamente sobre el uso de sus datos para la investigación clínica o epidemiológica: firmaron libremente el consentimiento informado. La recolección de variables se realizó desde la historia clínica de cada paciente, incluyendo los reportes de resultados de laboratorio.

Tamaño de la muestra

Con base en 1.317 pacientes activos, con realización de índice CD4/CD8 durante el 2017, se calculó la prevalencia del índice ≥ 1 (23,2 %) y, < 1 (73,8 %). El cálculo del tamaño de la muestra se realizó mediante el programa EPIDAT® versión 4.2 se tuvieron en cuenta los siguientes criterios: 1) error tipo I (α) de 0,05; 2) potencia del 80 % ($1-\beta$) y, 3) precisión del 5 % (0,05) para un total de 227 pacientes.

Control de sesgos

Se consideraron como posibles fuentes de error sistemático los sesgos de selección y medición. Con el fin de controlarlos, se realizó lo siguiente. a. Selección al azar de la muestra a partir de la base de datos del programa según números aleatorios obtenidos por medio del programa EPIDAT® sin reemplazo, hasta completar el tamaño de la muestra propuesto. b. Estandarización en los procedimientos para la recolección de los datos de la historia clínica, incluyendo la búsqueda en todos los registros disponibles del paciente para encontrar las variables a evaluar.

Análisis estadístico

Para las variables sociodemográficas como el sexo, la edad, el lugar de residencia y las variables

clínicas, se determinó la frecuencia absoluta (número) y la relativa (proporción y porcentaje), con lo cual se elaboraron tablas de ellas. Según la distribución de las variables continuas se presentan como promedios y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.

Se calcularon razones de prevalencia y la asociación entre cada una de las variables sociodemográficas y clínicas con los resultados obtenidos del índice CD4:CD8 (< 1 o ≥ 1) mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson (X^2).

Para todas las pruebas estadísticas se utilizó una significancia del 95 %, es decir, un error tipo I (α) igual a 5 %. Por lo tanto, se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. Adicionalmente, a los pacientes que tenían un índice CD4:CD8 ≥ 1 , comparados con aquellos que tuvieron un valor < 1 , se les calculó las razones de prevalencia (RP) con un intervalo de confianza del 95 %, tanto para las variables sociodemográficas como para las clínicas.

Todos los datos obtenidos se analizaron por medio del paquete estadístico SPSS®, versión 23 (IBM Software Group, Chicago, EE. UU., 2016).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue clasificado como uno sin riesgo según la Ley 8430 de 1993. Se acogió a los principios dictados por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos del 2005 y se amparó en la declaración de Helsinki de la AMM, 2013. Posteriormente, fue presentado al Comité de Ética de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) que dio el aval para su realización.

RESULTADOS

De los 227 pacientes evaluados, el 71 % (161) fueron hombres. Sin embargo, no hubo diferencias entre estos y las mujeres cuando se les comparó de acuerdo con el índice (valor $p = 0,682$); tenían una edad comprendida entre los 17 y 83 años y una media de 44,8 años (desviación estándar [DS] 12,1 años). Del total de los pacientes, el 82,4 % (187) fueron del área urbana y, el 17,6 % (40) de la rural. En la Tabla 1 se muestra la distribución según el sexo, lugar de residencia, la edad, suministro de TAR o no, recuento de LT CD4+, carga viral indetectable, si ha recibido un solo esquema y estado inmunológico actual.

Tabla 1. Distribución de los grupos A y B según las diferentes variables estudiadas

Parámetro	≥ 1 (A)	< 1 (B)	Valor p
Pacientes n (%)	51 (22,5)	176 (77,5)	-
Sexo n (%)			
Hombre	35 (68,6)	126 (71,6)	0,682
Mujer	16 (31,4)	50 (28,4)	
Residencia n (%)			
Urbana	39 (76,5)	148 (84,1)	0,209
Rural	12 (23,5)	28 (15,9)	
Media de edad (años), $\bar{X} \pm DE$	42,8 \pm 1,7	45,3 \pm 0,9	0,176
Reciben TAR n (%)	51 (100)	172 (97,7)	0,63
Media LT CD4+, $\bar{X} \pm DE$	772,4 \pm 36,8	448,1 \pm 18,5	<0,0001
Carga viral indetectable n (%)	46 (90,2)	121 (68,8)	0,002
Recibieron solo un esquema n (%)	21 (41,2)	77 (43,8)	0,744
Estadio Actual n (%)			
1	6 (11,8)	10 (5,7)	0,046
2	17 (33,3)	38 (21,6)	
3	28 (54,9)	128 (72,7)	

\bar{X} : media. DE: desviación estándar. * Índice CD4:CD8. Fuente: creación propia

Los datos sobre el sexo, el lugar de residencia, la edad, si tienen suministro de TAR o no y si recibieron un solo esquema, no presentaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con una relación CD4:CD8 menor o mayor a 1. Por otra parte, el grupo de pacientes con una relación de CD4:CD8 < 1, tuvo un recuento de LT CD4+ más bajo que el de aquellos con valores superiores o iguales a 1, lo cual fue estadísticamente significativo. De igual manera, el grupo de pacientes con índice < 1 presentó una menor frecuencia de carga viral indetectable, pero un mayor número de pacientes en el estadio 3 (Tabla 2).

De acuerdo a la razón de prevalencia (RP) los pacientes con una relación CD4:CD8 < 1, tienen una probabilidad 3,2 veces más de presentar una carga viral detectable (falla viral --FV) comparado con los pacientes con una relación ≥ 1 ; siendo estadísticamente significativa. Mientras que la RP de los individuos que recibieron 2 o más esquemas, comparados con los que solo tuvieron uno de ellos, fue de 0,96 (intervalo de confianza: IC 95 % 0,7-1,3).

Tabla 2. Razón de prevalencia de los pacientes con un índice CD4:CD8 < 1

Desenlace	RP (IC 95 %)
Carga viral detectable	3,20 (1,4-7,5)
2 o más esquemas de tratamiento	0,96 (0,7-1,3)
Sexo (masculino vs. femenino)	0,89 (0,53-1,5)
Residencia (urbana vs. rural)	0,69 (0,4-1,2)
Estadio 2 o 3	1,75 (0,88-3,48)

Fuente: creación propia

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio nos permitieron identificar las características sociodemográficas y clínicas de la población que participó en el estudio de acuerdo con el índice CD4:CD8. Se encontraron diferencias en el conteo de LTCD4++ y en la proporción de personas con una carga viral controlada, aunque no se observó una relación significativa entre ninguna de las variables analizadas. Nuestros resultados son similares a los reportados en estudios previos, entre ellos, uno publicado por Roul *et al.* (11), en el cual

el conteo alto de CD4 en el momento del inicio de la TAR estuvo asociado con una alta probabilidad de recuperación de estas células. Es posible que los pacientes con un índice < 1 en nuestro estudio hayan tenido una baja cantidad de LTCD4+ al inicio de la TAR. Igualmente, en el mismo, se mencionan que la edad al inicio de la TAR estuvo asociada con la recuperación de los LTCD4++, siendo esto más difícil en aquellos individuos mayores a 29 años (11).

Davy-Méndez *et al.* (12) en el 2018 reportaron que, el conteo de CD4 y el índice CD4:CD8 permanece elevado en aquellos pacientes con infección aguda, comparado con los pacientes con infección crónica, los cuales tienen CD4 basales menores a 200 cel/mm³ y relaciones CD4:CD8 < 1. Aunque el tiempo de diagnóstico del VIH no se tuvo en cuenta en nuestro estudio, en parte los hallazgos referidos por estos autores podrían explicar, la razón de encontrar un índice < 1 en pacientes con un recuento menor de CD4, siendo el conteo basal de LT CD4+ y el tiempo que el paciente lleva con la infección los factores realmente importantes para este análisis. Es así como en el estudio mencionado con anterioridad, (12) se expone la posible relación que hay entre el tiempo de inicio de la terapia y el tiempo de normalización del índice; hallazgo que también pudiera explicar este desenlace. Por otro lado, en los pacientes crónicos la tasa de recuperación de la relación CD4:CD8 fue menor, debido parcialmente, a los conteos de CD8 persistentemente elevados.

En el 2014, Serrano-Villar *et al.* (13) quisieron examinar con cuál anomalía del índice CD4:CD8 estaba asociado el inicio temprano o retrasado de la TAR (6 meses vs. 2 años). En el momento del diagnóstico la media del índice fue, significativamente, baja en los individuos recientemente diagnosticados con VIH comparada con el grupo sin infección. Posteriormente, el grupo de inicio con TAR tardío tuvo una disminución de 274 cel/mm³ en los LT CD4+, la media de los LT CD8+ aumentó en 125 cel/mm³ y, el índice CD4:CD8 disminuyó de 0,76 a 0,38 durante este periodo. Por lo tanto, el tiempo del diagnóstico al inicio de la TAR también pudiera explicar lo hallado en la presente investigación.

En el año 2012, Torti *et al.* (14) publicaron un artículo en el cual también mencionan que la recuperación exitosa de los LT CD4+ y del índice CD4:CD8 depende del tiempo de inicio de la TAR después de la infección por VIH y estado inmunológico basal del paciente (15).

A lo mencionado anteriormente, se le puede adicionar el factor de la adherencia, pues una mala toma de medicamentos y poca continuidad en el tratamiento pudieran explicar por qué los pacientes con un índice bajo tienen niveles de LT CD4+ disminuidos y son más propensos a presentar una falla viral.

Saracino *et al.* en el 2014 (15), analizaron 42 pacientes en el grupo con un índice $\geq 0,9$ y otros 70 con valores $< 0,9$, describiendo que el 67 % fueron hombres en el primer grupo y 80 % en el segundo ($p = 0,09$). Igualmente, la media de edad del primer grupo fue de 50 ± 5 y, la del segundo, 52 ± 5 ($p = 0,04$). Por otra parte, los pacientes que estaban en la TAR en el grupo de $\geq 0,9$ fueron el 93 % y, en los que tenían un índice $< 0,9$, fueron 94 % ($p = 0,95$). Aunque, nuestro punto de corte (≥ 1 y < 1) es ligeramente diferente al estudio mencionado, se puede decir que de forma similar al estudio de Saracino, no hubo diferencias estadísticamente significativas tanto en el sexo como en el uso de la TAR. Sin embargo, nuestra población de pacientes fue ligeramente más joven (≥ 1 : $42,8 \pm 1,7$ y < 1 : $45,3 \pm 0,9$).

Por su parte, Caby *et al.* en el 2016 (16) publicaron un estudio de corte transversal en donde incluyeron 719 individuos. Allí encontraron que la mediana de edad en los pacientes con el índice < 1 fue de 48 (42-56) años y, en los que tuvieron la relación ≥ 1 fue de 51 (45-57) años. En cuanto al sexo, describen que los hombres fueron el 72 % de los pacientes en el grupo con un índice < 1 y, el 78 % del grupo con uno ≥ 1 .

Han *et al.* en el 2018 (17) evaluaron la incidencia y la probabilidad de la normalización del índice y exploraron factores asociados con la normalización en 800 pacientes. Describieron para el grupo que tuvieron una relación < 1 (606 pacientes) que el 72 % fueron hombres y 27 % mujeres, comparado con aquellos de valores CD4:CD8 ≥ 1 (194 individuos) en el cual fueron 48 % hombres y 51 % mujeres ($p = < 0,001$). En cuanto al estadio según el CDC, cuando la relación es ≥ 1 los resultados fueron 56 %, 29 % y 14 % para los grupos A, B y C respectivamente. Por su parte, si es < 1 , para el A fueron 65 %, para el B 25 % y el C 8 %. En este punto, se pueden ver diferencias con lo hallado en el presente estudio, pues los resultados arrojan que es mayor la prevalencia de pacientes en el estadio 3.

Nuestros hallazgos son de utilidad como un primer paso en el conocimiento de los factores que podrían

estar asociados con la persistencia de un índice CD4:CD8 bajo en los pacientes infectados con VIH, esto a pesar de recibir tratamiento antirretroviral. Si bien los resultados no fueron contundentes en describir diferencias significativas en las variables como el número de esquemas, sí se evidenciaron diferencias tanto en éstas como en el control viral y la proporción de pacientes con supresión virológica adecuada.

Existen limitaciones potenciales para explicar nuestros resultados, entre ellas el tipo de estudio que no permite identificar con claridad una secuencia temporal que brinde una aproximación al riesgo de no mejorar el índice de acuerdo con las variables evaluadas, así como algunos factores no valorados como la adherencia de los pacientes, la cual debe tenerse en cuenta en el momento de ajustar los resultados, puesto que casi todos los pacientes recibían tratamiento antirretroviral.

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de tratamientos, esto pudo deberse a que el tamaño de muestra se calculó teniendo en cuenta la prevalencia de índices CD4:CD8 < 1 , por consiguiente, no haber encontrado diferencias en el número de esquemas puede ser debido a un poder bajo.

Por último, el hecho de ser un estudio basado en la valoración de historias clínicas hace que dependa de la información consignada por los profesionales que atienden los pacientes y que por ello, puede estar incompleta en algunos casos.

A pesar de lo anterior, consideramos que los resultados son útiles para hacer énfasis en la importancia de obtener el índice CD4:CD8 en todos los pacientes infectados por el VIH, además, de la necesidad de mantener un adecuado seguimiento a estos insistiendo en la vigilancia continua, en la adecuada supresión virológica con el tratamiento e interviniendo de manera proactiva las situaciones que puedan alterar la misma, con miras a que esta población no aumente el riesgo de presentar complicaciones asociadas o no al SIDA.

Adicionalmente, es un primer paso para plantear estudios analíticos de cohorte prospectiva que permitan identificar con mayor contundencia variables que afectan la evolución de este índice en estas personas, con el objetivo de proponer estrategias para su intervención temprana.

AGRADECIMIENTOS

A la IPS CIB Salud la EPS Savia Salud, quienes han sido fundamentales para permitir la caracterización de las personas atendidas en el programa especializado y en la resolución de las preguntas de investigación que consideramos de interés para la comunidad científica.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The End of AIDS: HIV Infection as a Chronic Disease. *Lancet*. 2013;382(9903):1525-33. DOI 10.1016/S0140-6736(13)61809-7.
2. Nakagawa F, May M, Phillips A Life Expectancy Living With HIV: Recent Estimates and Future Implications. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(1):17-25. DOI 10.1097/QCO.0b013e32835ba6b1.
3. Lu W, Mehraj V, Vyboh K, Cao W, Li T, Routy JP CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc*. 2015;18(1). DOI 10.7448/IAS.18.1.20052.
4. Serrano-Villar S, Pérez-Elías MJ, Dronza F, Casado JL, Moreno A, Royuela A et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *PLoS One*. 2014;9(1). DOI 10.1371/journal.pone.0085798.
5. Hadrup SR, Strindhall J, Kølsgaard T, Seremet T, Johansson B, Pawelec G et al. Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly. *J Immunol*. 2006 Feb;176(4):2645-53. DOI 10.4049/jimmunol.176.4.2645.
6. Wikby A, Johansson B, Ferguson F, Olsson J. Age-related changes in immune parameters in a very old population of Swedish people: A longitudinal study. *Exp Gerontol*. 1994;29(5):531-41. DOI 10.1016/0531-5565(94)90036-1.
7. Wikby A, Maxson P, Olsson J, Johansson B, Ferguson FG. Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets, T cell proliferation responses and non-survival in the very old: the Swedish longitudinal OCTO-immune study. *Mech Ageing Dev*. 1998 May 15;102(2-3):187-98. DOI 10.1016/S0047-6374(97)00151-6.
8. Wikby A, Ferguson F, Forsey R, Thompson J, Strindhall J, Löfgren S et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 May;60(5):556-65. DOI 10.1093/gerona/60.5.556.
9. Georg Behrens, Anton Pozniak, Massimo Puoti JMM. Guía Clínica European AIDS Clinical Society [Internet]. [Consultado 2019/09/01]. Disponible en: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
10. Ministerio de Salud y Protección Social, UNFPA. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos [internet]. [Consultado 2019/09/01]. Disponible en: <https://bit.ly/2R8Sdl4>
11. Rouf H, Mary-Krause M, Ghosn J, Delaugerre C, Pialoux G, Cuzin L et al. CD4 cell count recovery after combined antiretroviral therapy in the modern cART era. *AIDS*. 2018;32(17):2605-14. DOI 10.1097/QAD.0000000000002010.
12. Davy-Mendez T, Napravnik S, Zakharova O, Kuruc J, Gay C, Hicks CB et al. Acute HIV Infection and CD4/CD8 Ratio Normalization after Antiretroviral Therapy Initiation. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79(4):510-8. DOI 10.1097/QAI.0000000000001843.
13. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL et al. HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. *PLoS Pathog*. 2014;10(5). DOI 10.1371/journal.ppat.1004078.
14. Torti C, Prospero M, Motta D, Digiambenedetto S, Maggiolo F, Paraninfo G et al. Factors influencing the normalization of CD4+ T-cell count, percentage and CD4+/CD8+ T-cell ratio in HIV-infected patients on long-term suppressive antiretroviral therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(5):449-58. DOI 10.1111/j.1469-0691.2011.03650.x.

15. Saracino A, Bruno G, Scudeller L, Volpe A, Caricato P, Ladisa N et al. Chronic Inflammation in a Long-Term Cohort of HIV-Infected Patients According to the Normalization of the CD4:CD8 Ratio. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(12):1178-84. DOI 10.1089/aid.2014.0080.
16. Caby F, Guihot A, Lambert-Niclot S, Guiguet M, Boutolleau D, Agher R et al. Determinants of a Low CD4/CD8 Ratio in HIV-1-Infected Individuals Despite Long-term Viral Suppression. *Clin Infect Dis*. 2016 May 15;62(10):1297-303. DOI 10.1093/cid/ciw076.
17. Han WM, Apornpong T, Kerr SJ, Hiransuthikul A, Gatechompol S, Do T et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. *AIDS Res Ther*. 2018 Dec 27;15(1):13. DOI 10.1186/s12981-018-0200-4.

