



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**BIOLOGIA MOLECULAR DEL SIDA:
ACTUALIDAD Y PERSPECTIVAS**

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

HYO JUNG LEE PARK



MEXICO, D. F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

JURADO ASIGNADO

Presidente	Profa. Cervantes Peredo Alicia
Vocal	Prof. Cruz García Felipe
Secretario	Profa. Torres Maldonado Leda Carolina
1er. Suplente	Profa. Olivera Flores Teresa de Jesus
2o. Suplente	Profa. Fernández Salgado Ma. Benita Leonor

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Bibliotecas y Departamento de Bioquímica Aplicada, Facultad de Química
Servicio de Genética, Hospital General de México, Facultad de Medicina
UNAM



Asesor del tema
M. en C. Alicia Cervantes Peredo



Sustentante
Hyo Jung Lee Park

A MIS PADRES

Que con amor, paciencia y apoyo incondicional me ayudaron a conseguir esta meta.

A MI HERMANA HYUN JUNG

Por su amor, amistad y tolerancia.

A MIS PROFESORES DE GENÉTICA

Alicia y Marisol, quienes por su dedicación y vocación a la enseñanza lograron despertar en mí, el interés por el área de la Genética.

Un especial agradecimiento a Alicia.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS

Por su amistad, confianza y rezos.

No temas, porque yo estoy contigo;
no desmayes, porque yo soy tu Dios
que te esfuerzo;
siempre te ayudaré,
siempre te sustentaré con la diestra
de mi justicia.

ISAÍAS 41:10

Adquiere la sabiduría,
adquiere inteligencia;
No la dejes, y ella te guardará;
Ámala, y te conservará.

PROVERBIOS 4:5-6



ÍNDICE



LISTA DE ABREVIATURAS	x	
INTRODUCCIÓN	1	
OBJETIVOS	5	
CAPÍTULO 1	EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH/SIDA	
	SITUACIÓN MUNDIAL	6
	SITUACIÓN EN MÉXICO	13
CAPÍTULO 2	CICLO VIRAL	
	GENERALIDADES SOBRE EL VIRUS	17
	ENTRADA AL CUERPO	
	<u>TRANSMISIÓN SEXUAL</u>	
	FORMAS DE TRANSMISIÓN SEXUAL	25
	PREVENCIÓN	30
	<u>TRANSMISIÓN SANGUÍNEA</u>	
	FORMAS DE TRANSMISIÓN SANGUÍNEA ...	35
	PREVENCIÓN	36
	<u>TRANSMISIÓN VERTICAL</u>	
	FORMAS DE TRANSMISIÓN PERINATAL	40
	PREVENCIÓN	40
	<u>CONTACTOS SIN TRANSMISIÓN</u>	41
	<u>PREVENCIÓN</u>	43
	FUSIÓN CON LA CÉLULA HUÉSPED	48
	TRATAMIENTO	52
	ENTRADA DEL GENOMA VIRAL A	
	LA CÉLULA HUÉSPED	55
	TRATAMIENTO	62

	INTEGRACIÓN PROVIRAL Y LA SÍNTESIS DE <i>NOVO</i> DE RNA VIRAL	67
	TRATAMIENTO	73
	TRADUCCIÓN, ENSAMBLAJE, LIBERACIÓN Y MADURACIÓN DE LA NUEVA PARTÍCULA VIRAL	74
	TRATAMIENTO	82
CAPÍTULO 3	FASES DE LA ENFERMEDAD	
	CONCEPTO DE LA ENFERMEDAD CAUSADA POR VIH	91
	FASE PRIMARIA O INFECCIÓN AGUDA	95
	FASE ASINTOMÁTICA	97
	PRUEBAS DE DETECCIÓN	98
	FASE SINTOMÁTICA CRÓNICA	105
	FASE AVANZADA DE LA ENFERMEDAD: SIDA	107
	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	112
	BIBLIOGRAFÍA	118
ANEXO I	ORGANIZACIONES DE APOYO A LOS PACIENTES CON VIH/SIDA	140
ANEXO II	SERVICIOS ESPECIALIZADOS PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES CON VIH/SIDA	150
ANEXO III	TRABAJOS PUBLICADOS DE INVESTIGACIONES SOBRE EL VIH/SIDA REALIZADAS EN MÉXICO	152



LISTA DE ABREVIATURAS



+sssDNA	<i>Plus-strand strong-stop DNA</i>	Cadena positiva del DNA de detenimiento fuerte
-sssDNA	<i>Minus-strand strong-stop DNA</i>	Cadena negativa del DNA de detenimiento fuerte
3TC	Lamivudina	
ARV	Antirretroviral	
AZT	Zidovudina	
bDNA	<i>Branched-chain DNA</i>	DNA ramificado
CD	<i>Cluster differentiation</i>	Grupo de diferenciación
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>	Centro para Control y Prevención de Enfermedades
CENSIDA	Centro Nacional para la Prevención y Control del SIDA	
CONASIDA	Consejo Nacional para la Prevención y Control del SIDA	
CPA	Célula presentadora de antígeno	
CTC	Células T8 citotóxicas	
d4T	Estavudina	
DC-SIGN	<i>Dendritic cells specific ICAM-3 grabbing non-integrin</i>	
ddC	Zalcitabina	
ddI	Didanosina	
DIS	<i>Dimerization initiation site</i>	Sitio de iniciación de la dimerización
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>	Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Administración de Alimentos y Fármacos de E.U.A.
gp	Glucoproteína	
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>	Terapia antirretroviral altamente activa
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>	Antígeno leucocítico humano
HSH	Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres	

IL	Interleucina	
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social	
INFg	Interferon gamma	
IP	Inhibidores de proteasa	
IS	Inductores de sincicios	
ITRAN	Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos	
ITRNN	Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos	
ITS	Infecciones de transmisión sexual	
LTNP	<i>Long term no progresor</i>	No progresor de larga duración
LTR	<i>Long terminal repeat</i>	Repetición larga del extremo
MHC	<i>Major histocompatibility-complex</i>	Complejo principal de histocompatibilidad
MIP	<i>Macrophage inflammatory protein</i>	Proteína inflamatoria de macrófago
MMWR	<i>Morbidity and mortality weekly report</i>	Reporte semanal de mortalidad
M-trópico	Macrofagotrópico	
NIAID	<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de E.U.A.
NIS	No inductores de sincicios	
NK	<i>Natural killer</i>	Asesinos naturales
NOM	Norma Oficial Mexicana	
OMS	Organización Mundial de la Salud	
ONUSIDA	Organización de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA	
p	Proteína	
PBS	<i>Primer-binding site</i>	Sitio de unión del cebador
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>	Reacción en cadena de la polimerasa
Pol II	RNA polimerasa II	
PPT	<i>Polypurine tract</i>	Secuencia de polipurina
R	Secuencia Repetida	
RANTES	<i>Regulated-upon-activation normal T expressed and secreted</i>	
RHR	<i>Reproductive health research</i>	Investigación sobre salud reproductiva
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>	Ácido Ribonucleico
RNAi	RNA de interferencia	

RNasa	Ribonucleasa	
RRE	<i>Rev response element</i>	Elemento de respuesta a Rev
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>	Reacción en cadena de la polimerasa-transcripción reversa
SD	<i>Major splice donor site</i>	
SDF-1	<i>Stroma cell-derived factor-1</i>	Factor 1 derivado de las células del estroma
SIDA	Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	
siRNA	<i>Small interfering RNAs</i>	RNA de interferencia pequeño
SIV	<i>Simian Immunodeficiency Virus</i>	Virus de Inmunodeficiencia de los Simios
SLN	Señal de localización nuclear	
SNC	Sistema nervioso central	
SSA	Secretaría de Salud	
TAK	<i>Tat associated kinase</i>	Cinasa asociada a Tat
TAR	<i>Trans-activation response region</i>	Región responsable de la transactivación
TCR	<i>T cell antigen receptor</i>	Receptor de las células T
TR	Transcriptasa reversa	
T-trópico	Linfotrópicos	
U3	Secuencia única de 3'	
U5	Secuencia única de 5'	
UDI	Usuarios de drogas intravenosas	
UNAIDS	<i>United Nations Program on AIDS</i>	ONUSIDA
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana	
WHO	<i>World Health Organization</i>	OMS



INTRODUCCIÓN



Hasta hace un poco más de 20 años, nadie se imaginó que un virus tan pequeño y aparentemente insignificante pudiera causar una pandemia mortal. Este virus es el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), causante del Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA).

Fue en 1981 cuando el VIH se dio a conocer ante los medios de comunicación, declarándole la guerra. En ese entonces, fue presentado en forma de reportes de casos de sarcoma de Kaposi y de neumonía por *Pneumocystis carinii* en hombres homosexuales de Los Ángeles, Nueva York y San Francisco en Estados Unidos, así como en inmigrantes haitianos. Todos ellos presentaban la destrucción de los linfocitos T como un común denominador. La enfermedad que en un principio sólo parecía relacionarse con los homosexuales, conforme pasaba el tiempo, comenzó a presentarse en los usuarios de drogas intravenosas, hemofílicos, adultos heterosexuales y en niños, adquiriendo una mayor importancia [MMWR, 1981; MMWR, 1982; MMWR, 1982a; MMWR, 1982b]. Estudios retrospectivos mostraron que los primeros casos se presentaron en 1978 en hombres homosexuales en Estados Unidos y en heterosexuales en Tanzania y Haití y en 1959 en una persona que vivió en la actual República del Congo en África [Pape, 1983; Selik, 1984; Zhu, 1998; Hahn, 2000; Korber, 2000; Aegis, 2001].

Después de su aparición no tan alarmante dentro del mundo científico, en 1982 fue definido con el nombre de SIDA por el Departamento de Salud de Estados Unidos y el virus fue aislado por el grupo del Dr. Luc Montagnier del Instituto Pasteur de Francia en 1983 y por el grupo del Dr. Robert Gallo del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos en 1984; y fue denominado como VIH en 1986 por el Comité Internacional de

Taxonomía de Virus a través del Subcomité de Retrovirus Humanos. En el mismo año descubrieron el VIH-2 [Barré-Sinoussi, 1983; Gallo, 1987; Carballal, 1991; Uribe, 1999; Payan, 2001; Hoffmann, 2003].

Un virus es una partícula microscópica de material biológico, tan pequeño que sólo puede ser visto por medio de los microscopios electrónicos. El virus consiste de material genético cubierto con diferentes capas proteicas que necesita estar dentro de una célula para reproducirse. El VIH pertenece a la familia *Retroviridae* y a la subfamilia *Lentivirinae*. El VIH mide de 100 a 110nm de diámetro, y consta de una envoltura con 72 espículas de glucoproteína 120 (gp120) y gp41, una cápside simétrica icosaédrica (poliedro de 60 caras triangulares donde se alternan pentámeros y hexámeros) y un núcleo conoide que protege al RNA viral con sus enzimas. Cuando el VIH entra al cuerpo humano empieza a reproducirse y suprime al sistema inmune, especialmente a los linfocitos CD4⁺ (*cluster differentiation*), para manifestarse como una serie de enfermedades oportunistas con signos y síntomas diferentes, y así producir el SIDA [Carballal, 1991].

Existen dos subtipos de VIH, el VIH-1 predominante en todo el mundo y el VIH-2 aislado principalmente en los países de África occidental como Costa de Marfil y Senegal. Los dos agentes están asociados con el desarrollo de la inmunosupresión; sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren que el periodo de incubación para el desarrollo de la enfermedad por el VIH-2 es más largo que por el VIH-1 [Coffin, 1997]. Debido a que la mayoría de los estudios realizados sobre la patogenicidad del VIH utilizaron al VIH-1 como prototipo, y por ser el causante principal del SIDA en el mundo, el trabajo monográfico se enfocará principalmente en el VIH-1.

Los datos muestran que la infección por VIH sigue presentándose en el mundo. Para finales del 2003, se estimó que de 34 a 46 millones de personas vivían con VIH/SIDA en el mundo. Y los datos epidemiológicos indican que los esfuerzos mundiales, gubernamentales y civiles, no han sido suficientes para hacerle frente.

La expansión del virus fue sorprendentemente rápida en todo el mundo, la que llevó a un incremento en el número de investigaciones sobre los antirretrovirales, vacunas y las formas de prevención de la infección. Aunque todavía no existe una vacuna efectiva para combatir el VIH/SIDA, ni una cura, se han encontrado variaciones genéticas entre individuos que hacen a las personas más o menos susceptibles a desarrollar el SIDA, lo que ha permitido desarrollar diferentes estrategias enfocadas a interrumpir cada paso del ciclo de vida del virus para controlar o detener la enfermedad.

Actualmente se piensa que en cada uno de los puntos marcados con un círculo (en el diagrama siguiente) existe una forma de detener la reproducción viral y de esa manera detener la enfermedad. Esta interrupción puede ser por medio de agentes químicos como los antirretrovirales, terapias con ácidos nucleicos o diferentes formas de prevención que se están estudiando en el mundo. El presente trabajo está organizado alrededor del ciclo viral con el fin de proporcionar al alumno información actualizada sobre el VIH/SIDA con una visión más enfocada y concisa.

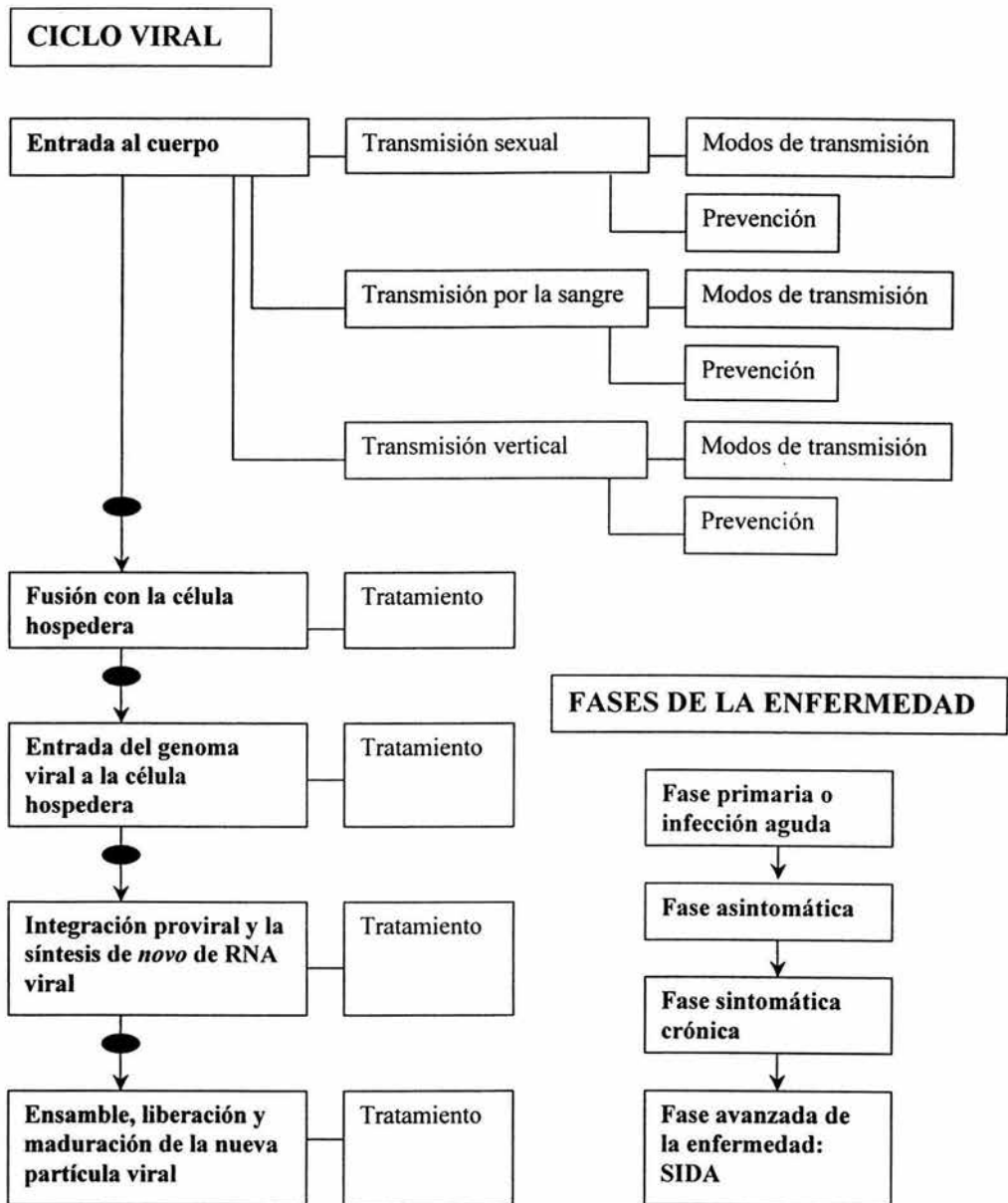


Diagrama de flujo que indica la forma en que se planteó el desarrollo de la tesis.



OBJETIVOS



OBJETIVO GENERAL

Proporcionar a los estudiantes del área biológica una fuente de información general y actualizada sobre el VIH/SIDA, que resuelva la dificultad de enfrentarse a la inmensidad de información que existe sobre el tema en los diferentes campos del quehacer científico alrededor del mundo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demostrar por medio de los números epidemiológicos que el combate contra el VIH/SIDA no ha terminado.
- Conocer los puntos en donde puede haber intervenciones para prevenir o detener la infección por VIH.
- Entender el curso de la enfermedad del VIH/SIDA.
- Despertar la reflexión en torno al cuidado de la salud y motivar el cambio de actitudes y conductas que ello implica.

CAPÍTULO 1



EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH/SIDA



SITUACIÓN MUNDIAL

La importancia del estudio y de la investigación del VIH/SIDA se pone de manifiesto al observar los datos epidemiológicos de la enfermedad a través de los años. El VIH/SIDA que ha sido catalogado como una pandemia, todavía es un problema sin una solución efectiva. Se dice que una enfermedad es una epidemia (la palabra se deriva del griego, epi que significa, sobre y demos, personas ^[Thomas, 1997]) cuando en una población se manifiesta una enfermedad contagiosa durante un tiempo determinado y pandemia cuando esa misma infección se esparce en el ámbito mundial. Cuando se quiere determinar si una enfermedad se está convirtiendo en una epidemia o en una pandemia, los investigadores estudian la relación entre el agente de dicha enfermedad y el hospedero, mediante la epidemiología. Así pues, los datos epidemiológicos del VIH/SIDA muestran que es un problema global. A finales del año 2002, se registraron un total de 42 millones de personas que viven con el VIH/SIDA en el mundo, siendo: 38.6 millones de adultos, 19.2 millones de mujeres y 3.2 millones de niños menores de 15 años. El número de los nuevos infectados por el VIH es de 5 millones, siendo: 4.2 millones de adultos, 2 millones de mujeres y 800,000 menores de 15 años. Las defunciones causadas por el SIDA resultaron ser de 3.1 millones de personas en el mundo, de las cuales: 2.5 millones fueron adultos, 1.2 millones mujeres y 610,000 menores de 15 años ^[Programa conjunto de ONUSIDA Y OMS, 2002]. En comparación con los datos del 2002, en diciembre del año 2003, se estimó que un total de 40 millones de personas (34 - 46 millones de personas estimadas) viven con el VIH/SIDA en el mundo con 37 millones de adultos (31 - 43 millones) y 2.5 millones de niños menores de 15 años (2.1 - 2.9

millones). El número de los recién infectados por el VIH es 5 millones (4.2 - 5.8 millones) con 4.2 millones de adultos (3.6 - 4.8 millones) y 700,000 menores de 15 años (590,000 - 810,000). Las defunciones causadas por el SIDA terminaron siendo de 3 millones de personas en el mundo (2.5 - 3.5 millones) con 2.5 millones de adultos (2.1 - 2.9 millones) y 500,000 menores de 15 años (420,000 - 580,000) (tabla 1 y 2). Según las cifras presentadas, no existen diferencias grandes entre los años 2002 y 2003 [Programa conjunto de ONUSIDA y OMS, 2003]

Para un estudio más detallado de la situación global, los epidemiólogos han establecido 10 regiones de acuerdo al número de casos de infecciones presentes, las cuales son: África subsahariana (en donde existe y ha existido el mayor número de casos de infección VIH/SIDA), África del norte y medio oriente, Asia meridional y sudoriental, Asia oriental y Pacífico, América Latina, Caribe, Europa oriental y Asia central, Europa occidental, América del norte y Australia y Nueva Zelanda (figura 1, tabla 1 y 2 y gráfica 1) [Programa conjunto de ONUSIDA y OMS, 2002].

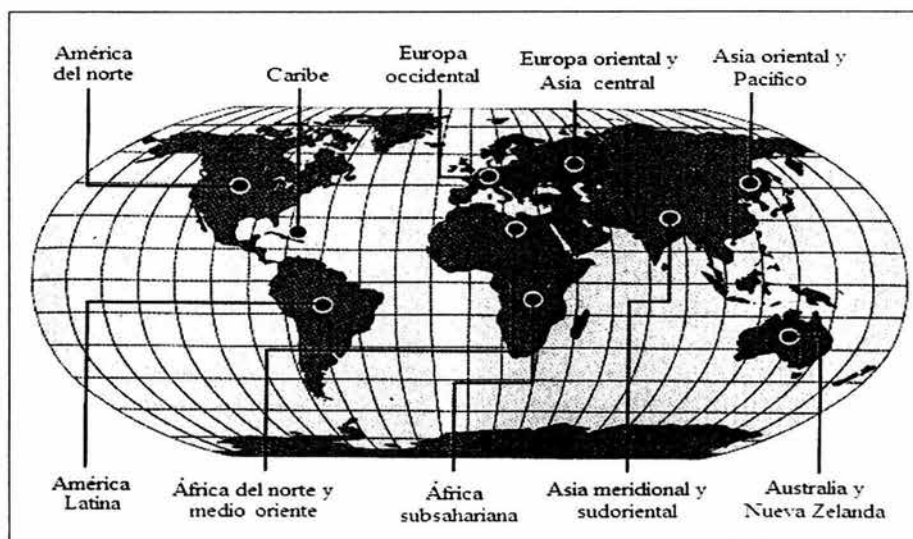


Figura 1. División mundial realizada por los epidemiólogos en 10 regiones de acuerdo al número de casos de VIH/SIDA presentes [Programa conjunto de ONUSIDA y OMS, 2002].

Tabla 1. Estadísticas y características regionales del VIH/SIDA, diciembre de 2002 [Programa conjunto de ONUSIDA y OMS, 2002; Programa conjunto de ONUSIDA y OMS, 2003]

Región	Adultos y niños que viven con el VIH/SIDA [i]	Prevalencia entre adultos* (%) [i]	Mujeres Adulto VIH-positivo (%)	Niños <15 años viviendo con VIH/SIDA [i]	Principales modalidades de transmisión ⁺
África subsahariana	29.4 millones [25.0-28.2 millones]	8.8% [7.5-8.5]	58%	2.8 millones [2.0-2.2 millones]	Heterosexual
África del norte y Medio Oriente	550,000 [470,000-730,000]	0.3% [0.2-0.4]	55%	40,000 [31,000-49,000]	Heterosexual, UDI
Asia meridional y sudoriental	6.0 millones [4.6 - 8.2 millones]	0.6% [0.4-0.8]	36%	240,000 [110,000-190,000]	Heterosexual, UDI
Asia oriental y Pacífico	1.2 millones [700,000-1.3 millones]	0.1% [0.1-0.1]	24%	4,000 [6,000-12,000]	UDI, Heterosexual, HSH
América Latina	1.5 millones [1.3-1.9 millones]	0.6% [0.5-0.7]	30%	45,000 [37,000-50,000]	HSH, UDI, Heterosexual
Caribe	440,000 [350,000-590,000]	2.4% [1.9-3.1]	50%	20,000 [19,000-31,000]	Heterosexual, HSH
Europa oriental y Asia central	1.2 millones [1.2-1.8 millones]	0.6% [0.5-0.9]	27%	16,000 [9,000-15,000]	UDI
Europa occidental	570,000 [520,000-680,000]	0.3% [0.3-0.3]	25%	5,000 [5,000-7,000]	HSH, UDI
América del Norte	980,000 [790,000-1.2 millones]	0.6% [0.5-0.7]	20%	10,000 [8,000-12,000]	HSH, UDI, Heterosexual
Australia y Nueva Zelanda	15,000 [12,000-18,000]	0.1% [0.1-0.1]	7%	<200 [<200]	HSH
TOTAL	42 millones [40 millones (3.4-4.6 millones)]	1.2% [1.1% (0.9-1.3)]	50% = 19.2 millones	3.2 millones = 7.7% [2.5 millones (2.1-2.9 millones)]	

[i] Datos obtenidos a finales del año 2003. Se presentan los márgenes de las estimaciones que definen los límites dentro de los que se encuentran las cifras reales.

* La proporción de adultos (15 a 49 años de edad) que viven con el VIH/SIDA, datos de 2002, basados en las cifras demográficas del mismo año.

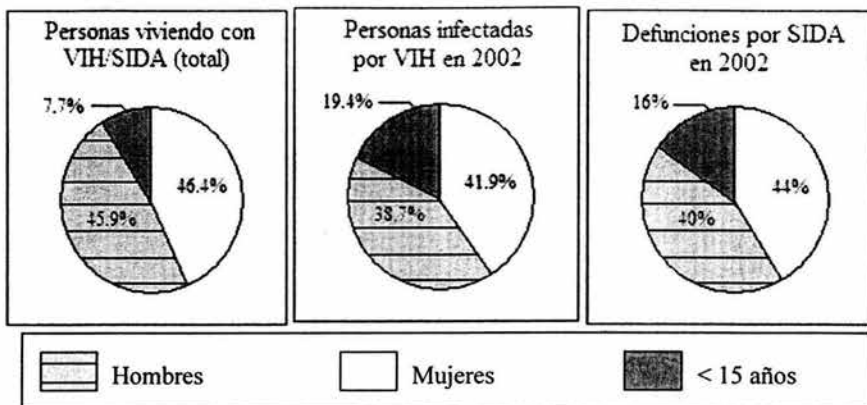
+ HSH: hombres que tienen relaciones sexuales con hombres

UDI: usuarios de drogas intravenosas.

Tabla 2. Estadísticas y características regionales de los casos nuevos del VIH/SIDA, diciembre de 2002
 [Programa Conjunto de ONUSIDA y OMS, 2002; Programa conjunto de ONUSIDA y OMS, 2003]

Región	Casos nuevos en Adultos y niños infectados por el VIH [i]	Casos nuevos de niños <15 años viviendo con VIH/SIDA [i]	Defunciones en adultos y niños [i]	Defunciones en niños <15 años [i]
África subsahariana	3.5 millones [3.0-3.4 millones]	720,000 [580,000-660,000]	2.4 millones [2.2-2.4 millones]	550,000 [400,000-540,000]
África del norte y Medio Oriente	83,000 [43,000-67,000]	13,000 [8,000-12,000]	37,000 [35,000-50,000]	6,800 [6,000-10,000]
Asia meridional y sudoriental	700,000 [610,000-1.1 millones]	60,000 [32,000-58,000]	440,000 [330,000-590,000]	43,000 [20,000-39,000]
Asia oriental y Pacífico	270,000 [150,000-270,000]	3,000 [2,500-5,000]	45,000 [32,000-58,000]	2,000 [1,000-3,000]
América Latina	150,000 [120,000-180,000]	10,000 [8,000-12,000]	60,000 [49,000-70,000]	5,000 [4,000-6,000]
Caribe	60,000 [45,000-80,000]	7,000 [5,000-9,000]	42,000 [38,000-50,000]	7,000 [4,000-8,000]
Europa oriental y Asia central	250,000 [180,000-280,000]	1,000 [800-1,200]	25,000 [23,000-37,000]	<100 [<100]
Europa occidental	30,000 [30,000-40,000]	< 500 [<500]	8,000 [2,600-3,400]	<100 [<100]
América del Norte	45,000 [36,000-54,000]	<500 [<500]	15,000 [12,000-18,000]	<100 [<100]
Australia y Nueva Zelanda	500 [700-1,000]	<100 [<100]	<100 [<100]	<100 [<100]
TOTAL	5 millones [5 millones (4.2-5.8 millones)]	800,000 [700,000 (590,000-810,000)]	3.1 millones [3 millones (2.5-3.5 millones)]	610,000 [500,000 (420,000-580,000)]

[i] Datos obtenidos a finales del año 2003. Se presentan los márgenes de las estimaciones que definen los límites dentro de los que se encuentran las cifras reales.



Gráfica 1. Estadísticas y características de los casos del VIH/SIDA representados en porcentaje de hombres, mujeres y en niños menores de 15 años, diciembre de 2002 [Magis. 2003].

En la región de Asia y el Pacífico, aproximadamente 7.4 millones de personas viven actualmente con el VIH y el crecimiento de la epidemia en esta región es debido al contagio creciente que se ha presentado dentro de China, India y Vietnam, en donde casi 4 millones de personas están viviendo con el VIH/SIDA [Programa Conjunto de ONUSIDA y OMS, 2003].

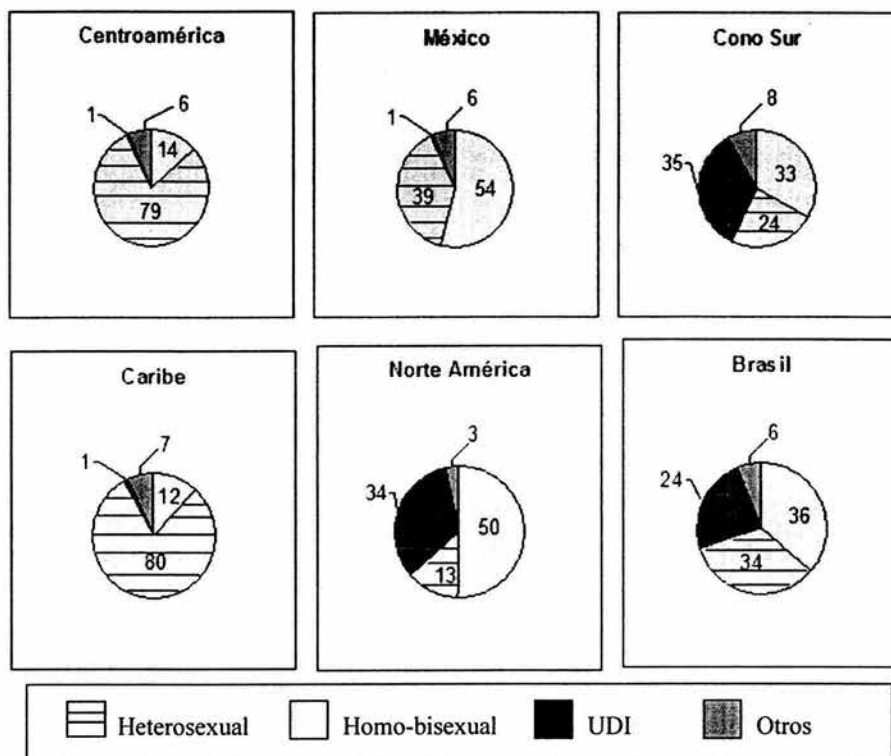
En Europa oriental y Asia central, el número de personas que viven con el VIH está en aumento y se está propagando rápidamente por los estados bálticos (Estonia, Letonia y Lituania), la Federación Rusa (el número total de infecciones por el VIH notificadas en 1998 eran de 10,993 y esta cifra ascendió a más de 230,000 en 2003) y diversas repúblicas de Asia central. Los datos del 2001 expusieron que los grandes problemas que se presentan son el uso de drogas inyectables y la práctica del sexo sin protección. Por ejemplo, en la Federación Rusa, menos de la mitad de los adolescentes de 16 a 20 años utilizaban preservativos cuando tenían relaciones con sus parejas ocasionales y según algunas estimaciones, podría haber hasta 3 millones de usuarios de drogas intravenosas (UDI) [Programa Conjunto de ONUSIDA y OMS, 2003].

En el continente Americano, Caribe se ha convertido en la segunda región en el mundo más afectada por la epidemia del VIH/SIDA después de África subsahariana (prevalencia de 8.8%), con una prevalencia del 2.4% en población adulta. Considerando el número total de casos reportados, México ocupa el tercer lugar en el continente americano; sin embargo, de acuerdo con la prevalencia de VIH en la población adulta (indicador que utiliza la Organización de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA - ONUSIDA - para comparaciones internacionales), México se ubica en el 77° a nivel mundial con una prevalencia de 0.3% y 23° en la región América Latina y el Caribe. Otros países de esta región generalmente presentan cifras más elevadas que México, como Belice con 2.0%, Honduras con 1.6%, Guatemala con 1.0% [Magis, 2003].

A grandes rasgos, considerando el peso que representan los diferentes grupos de población en los casos de SIDA acumulados, se puede hablar de tres formas de epidemia en las regiones: [Magis, 2003]

- Epidemia predominantemente heterosexual.- en Centroamérica y en el Caribe se tienen epidemias de transmisión heterosexual en 79% y 80% de los casos acumulados respectivamente, con la excepción de Costa Rica, en donde la epidemia es mayoritariamente homo-bisexual.
- Epidemia predominantemente homo-bisexual.- México y Norteamérica tienen epidemias concentradas en los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), aunque en México existe un número creciente de transmisión heterosexual, 39%. En Estados Unidos y Canadá los UDI, constituyen el segundo grupo de importancia (34%).
- Epidemia mixta, con peso importante de los UDI.- los países que cuentan con un mayor número de transmisión por UDI, generalmente tienen un mayor equilibrio en el tipo de transmisión sexual. Por ejemplo, en el año 2000, en Brasil los homo-bisexuales concentran 36% de los casos acumulados, mientras que la población heterosexual el 34%, pero existe un ascendente crecimiento en UDI. En los países como Argentina, Chile, Paraguay y Uruguay (Cono Sur), la mayor proporción de

casos acumulados corresponde a los UDI con 35%, seguido del 33% en homo-bisexuales y 24% en heterosexuales (gráfica 2).



Gráfica 2. Casos del SIDA por categoría de transmisión y subregión. Casos acumulados hasta diciembre del 2000 [Magis, 2003].

En la actualidad, 136 países han informado que tienen UDI en su territorio, y en 114 de esos países han notificado la infección del VIH/SIDA por UDI. En países de Asia, América y Europa, este modo de transmisión se considera como una de las principales formas de transmisión de la infección por el VIH/SIDA [Uribe, 2003].

SITUACIÓN EN MÉXICO

De acuerdo con la tipología propuesta por ONUSIDA, México puede clasificarse como un país con una epidemia de SIDA concentrada, la cual se caracteriza por una prevalencia de infección por VIH que se ha difundido rápidamente en un subgrupo de la población, pero que aún no se establece en la población en general. En este tipo de epidemias la prevalencia de infección por VIH se ha mantenido constante, por encima del 5% en por lo menos un subgrupo de la población, y entre las mujeres embarazadas de zonas urbanas es menor al 1% [SSA y CENSIDA, 2003].

El primer caso de SIDA en México fue diagnosticado en 1983, aunque de acuerdo con análisis retrospectivos y otras técnicas de investigación en salud pública, el inicio de la epidemia del VIH puede ubicarse en 1981. En los primeros años, la epidemia mostraba un crecimiento lento, pero en los años ochenta se registró un crecimiento exponencial, el cual se amortiguó en la década de los 90, mostrando una importante desaceleración a partir de 1994 [Magis, 2003]. Desde el inicio de la epidemia, hasta el 1 de noviembre de 2003, de acuerdo al Centro Nacional para la Prevención y Control del SIDA (CENSIDA), en México se han registrado 71,526 casos acumulados de SIDA, pero debido al subregistro y retraso en la notificación, se considera que pueden existir entre 116,000 - 117,000 personas infectadas por el VIH en el grupo de 15-49 años, con una estimación media de 150,000. Del total de casos acumulados, 84.8% corresponden a hombres y 15.2% a mujeres con una relación hombre/mujer de 6 a 1. Sin embargo, en el interior del país se observan entidades federativas con relaciones desde de 3 a 1 (Puebla, Tlaxcala y Morelos), hasta otras con razones de 9 a 1 (Nuevo León y Distrito Federal). Lo anterior, muestra la heterogeneidad en la forma de transmisión del SIDA a lo largo del territorio nacional, que en algunas entidades es predominantemente homo/bisexual y en otras heterosexual [SSA y CENSIDA, 2003].

La epidemia del SIDA en México es de origen predominantemente sexual siendo causante de 89.7% de los casos acumulados. Sólo el 8.0% de los casos se originaron por

vía sanguínea; mientras que la transmisión perinatal representa el 1.8% del total de casos; y la categoría combinada de HSH/UDI constituye el 0.5% [SSA y CENSIDA, 2003].

Durante el periodo de Junio-Septiembre del 2003, el Consejo Nacional para la Prevención y Control del SIDA (CONASIDA) había estimado un porcentaje de prevalencia del VIH de 0.09% entre las mujeres que se encuentran en labor de parto, pero en un estudio llevado a cabo en Hospital General de Tijuana por la Escuela de Medicina de la Universidad de California en San Diego de Estados Unidos, se encontró un porcentaje real de la prevalencia del VIH de 1.26% en 974 mexicanas embarazadas [Women's Health Weekly, 2004].

La epidemia se concentra fundamentalmente en el grupo de HSH, con un peso superior al 50% en el total de casos acumulados. Dentro de la categoría de transmisión sexual, el peso porcentual de los casos acumulados en HSH es 57.7%; mientras que los casos relacionados con la transmisión heterosexual son de 42.3%. La razón hombre mujer se incrementa a 8 a 1, cuando se analizan únicamente los casos acumulados por transmisión sexual (hombres 88.7% y mujeres 11.3%) [SSA y CENSIDA, 2003].

En la categoría de transmisión sanguínea, el 72.0% de los casos acumulados corresponden a transfusión sanguínea, 8.4% al consumo de drogas inyectables, este mismo porcentaje se observa también en el grupo de personas con hemofilia, y sólo corresponde 0.2% a la categoría exposición ocupacional. Debido a las disposiciones legales que existen en México desde 1986, que prohíben la comercialización de la sangre y exigen el análisis obligatorio de la misma a partir de 1988, los casos de infección por VIH a través de las transfusiones disminuyeron drásticamente (de 14.75% en 1990 a 0.09% en el año 2000). Por el reporte de personas infectadas de VIH por transfusión sanguínea en los estados de Morelos por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y Veracruz por la Secretaría de Salud (SSA) en 2003, ha sido necesario aplicar medidas correctivas para el cumplimiento de la normatividad, así como incrementar la capacitación del personal de salud [SSA y CENSIDA, 2003].

La transmisión perinatal constituye una de las principales causas de infección por el VIH/SIDA en menores de 15 años, con 72.0% de los casos de SIDA acumulados. La transmisión sanguínea se relaciona con uno de cada cuatro casos pediátricos (24.8%). Los casos asociados a la transmisión sexual ascienden a 3.2%. Cabe destacar que, se desconoce la vía de transmisión en poco más de una tercera parte del total de casos pediátricos (37.3%). Según el Registro Nacional de Casos de SIDA, actualmente se encuentran vivos el 49.0% de los casos de menores de 15 años, y el resto ya fallecieron. Gracias al tratamiento gratuito para prevenir la transmisión perinatal, durante el año 2003 únicamente se diagnosticaron 13 casos [SSA y CENSIDA, 2003].

Las entidades federativas con las mayores tasas acumuladas de SIDA son Baja California Sur, Distrito Federal, y Campeche; y las de menores tasas acumuladas son Zacatecas, Tabasco e Hidalgo (tabla 3). Según el Registro Nacional de Casos de SIDA, actualmente se encuentran vivos el 44.3% de los casos de SIDA. Un análisis por institución nos muestra que, uno de cada dos casos se concentran en la SSA (51.3%), y una tercera parte en el IMSS (34.0%) [SSA y CENSIDA, 2003].

En México, durante el periodo 1988-2001, el SIDA causó más de 44,000 defunciones. En el año 2000 ocupó el 17º lugar como causa de muerte, con una tasa de 4.21 por cada 100,000 habitantes. La más afectada por la epidemia ha sido la población de 25 a 34 años de edad, siendo la 4ª causa de muerte en hombres y 7ª entre las mujeres de este grupo. Con la introducción de los tratamientos antirretrovirales (ARV), las cifras de mortalidad disminuyeron de 20.5 por 100,000 habitantes en 1996 hasta 16.0 en el año 2001 [Magis, 2003; SSA y CENSIDA, 2003].

Tabla 3. Incidencia acumuladas de VIH/SIDA en México por entidad federativa, 2003 [SSA y CENSIIDA, 2003]

LUGAR	ENTIDAD FEDERATIVA	POBLACIÓN 2003	CASOS ACUMULADOS DE SIDA	TASA ACUMULADA*
1	Baja California Sur	476,673	1,023	214.61
2	Distrito Federal	8,813,276	13,582	154.11
3	Campeche	750,078	1,064	141.85
4	Baja California	2,786,944	3,807	136.60
5	Yucatán	1,760,729	1,818	103.25
6	Morelos	1,678,689	1,670	99.48
7	Jalisco	6,700,215	6,478	96.68
8	Aguascalientes	1,012,110	798	78.85
9	Puebla	5,422,609	4,190	77.27
10	Nayarit	984,352	746	75.79
11	Guerrero	3,236,344	2,446	75.58
12	Veracruz	7,251,304	5,285	72.88
13	Quintana Roo	1,014,654	665	65.54
14	Tlaxcala	1,038,789	578	55.64
15	México	14,217,493	7,728	54.36
16	Michoacán	4,198,576	2,207	52.57
17	Colima	576,702	281	48.73
18	Tamaulipas	3,048,421	1,482	48.62
19	Oaxaca	3,668,513	1,779	48.49
20	Nuevo León	4,112,602	1,983	48.22
21	Chihuahua	3,313,171	1,543	46.57
22	Coahuila	2,478,146	1,142	46.08
23	Durango	1,542,945	610	39.53
24	Sinaloa	2,722,768	1,059	38.89
25	Querétaro	1,543,993	594	38.47
26	Sonora	2,409,841	890	36.93
27	San Luis Potosí	2,386,716	830	34.78
28	Chiapas	4,295,692	1,431	33.31
29	Guanajuato	4,986,280	1,661	33.31
30	Hidalgo	2,350,717	771	32.80
31	Tabasco	2,021,046	652	32.26
32	Zacatecas	1,413,115	360	25.48
	Extranjeros	-	300	-
	Se desconoce	-	73	-
	Nacional	104,213,503	71,153	68.28

* Tasas por 100,000 habitantes.

CAPÍTULO 2



CICLO VIRAL



GENERALIDADES SOBRE EL VIH

El VIH es un retrovirus de 100 - 110 nm de diámetro constituido de varias capas. La capa externa o envoltura es una bicapa lipídica derivada de la célula hospedera con 72 proyecciones formadas por trímeros de glucoproteínas de superficie gp120 y glucoproteínas transmembranales gp41. Estas glucoproteínas receptor específicas sirven para que el virus se adhiera y fusione con la membrana celular y pueda entrar a la célula hospedera para iniciar el ciclo viral. A esta capa le sigue inmediatamente la matriz formada por la p17 (proteína 17). La capa intermedia icosaédrica se constituye de p24, y la capa interna o el núcleo en forma de cono truncado contiene el genoma del virus y las enzimas virales [Greene, 1993; Coffin, 1997] (figura 2).

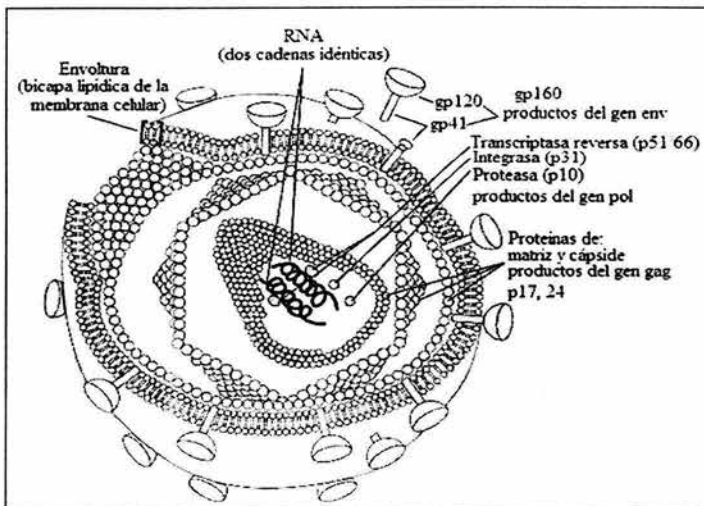


Figura 2. Los componentes moleculares del VIH [Modificada de Sime, 2002]

El VIH tiene su información genética en una cadena sencilla de RNA que se encuentra en forma duplicada. El genoma del VIH está formado de 9,200 nucleótidos, en donde se distinguen por lo menos 9 genes diferentes, aunque sus funciones exactas no están completamente claras [Greene, 1993] (figura 3).

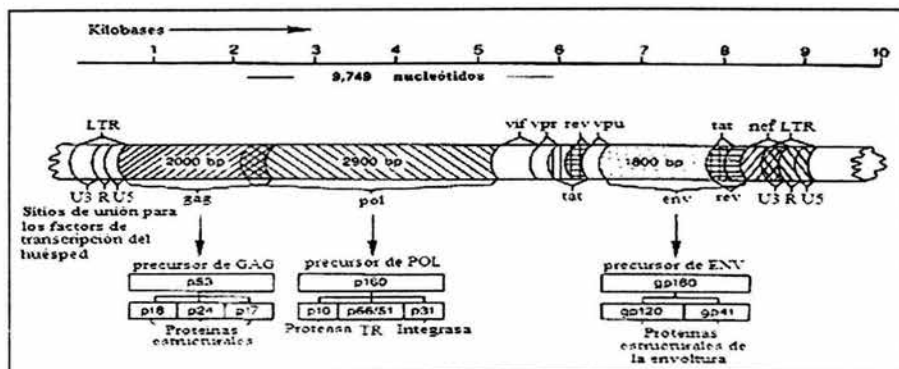


Figura 3. Genoma del VIH después de haber sido transcrito por la transcriptasa reversa [Modificada de Sime, 2002]

En general los 9 genes se dividen en tres tipos [Coffin, 1997; Hope, 2000].

- Genes *gag*, *pol* y *env* que codifican las proteínas estructurales. El gen *gag* dirige la síntesis de las proteínas internas del virión que forman la matriz, la cápside, la nucleocápside y nucleoproteínas estructurales. El gen *pol* contiene la información para las enzimas virales transcriptasa reversa (TR), integrasa y proteasa. Y del *env* se derivan los componentes de la membrana viral, las gp120 y gp41.
- Genes *tat* y *rev* que codifican las proteínas reguladores. El gen *tat* activa la transcripción y *rev* regula el transporte de los RNA transcritos del núcleo al citoplasma.
- Genes *vpr*, *vpu*, *nef* y *vif* que codifican las proteínas accesorias necesarias para que el VIH pueda ser capaz de causar la enfermedad. Los genes *vpr* y *nef* presentes en el virión tienen la señal de localización nuclear, facilitan la infectividad y alteran la transducción de señales en las células T. El *vpu* codifica la fosfoproteína que

promueve la degradación del CD4 y la salida del virión. El *vif* afecta la infectividad de las partículas virales.

En los extremos del RNA viral se encuentran los LTR (*Long Terminal Repeat*), secuencias idénticas que pueden ser divididas en secuencia única de 3' (U3), derivado del extremo 3' del RNA; secuencia repetida (R), derivado de ambos extremos del RNA; y secuencia única de 5' (U5) derivado del extremo 5' del RNA [Coffin, 1997].

El ciclo viral del VIH comienza cuando el virus entra a la célula hospedera a través de la unión de sus glucoproteínas superficiales a los receptores y co-receptores específicos de la célula hospedera, lo cual permite la fusión de las membranas (figura 4).

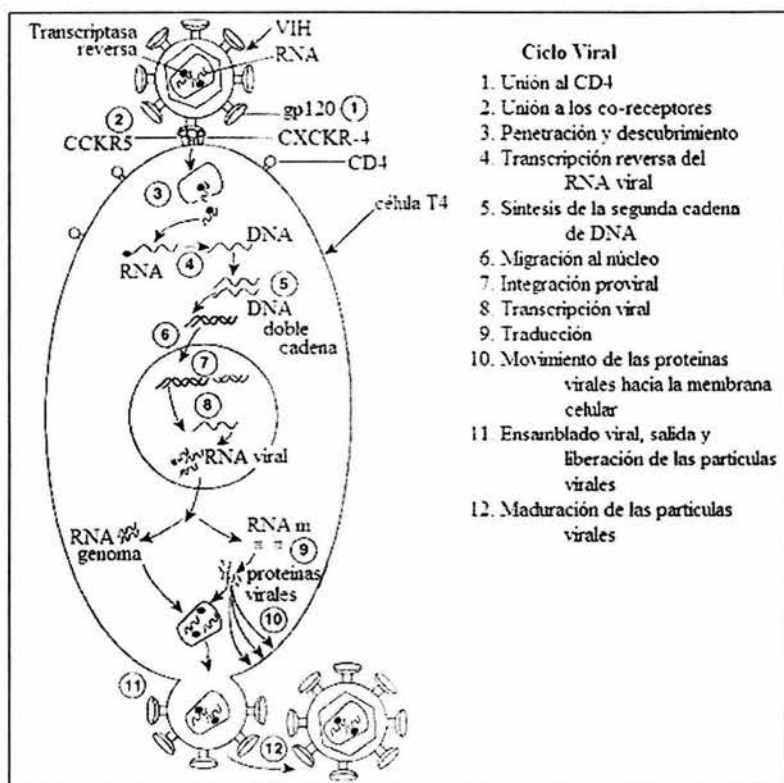


Figura 4. Ciclo del VIH
[Modificada de Stine, 2002].

El VIH al igual que todos los virus, requiere de receptores para unirse a su célula hospedera. El receptor primario para la gp120 es la molécula CD4, una glucoproteína monomérica de 58 kDa, que puede ser detectada en la superficie celular de los linfocitos T, en los precursores de las células T en la médula ósea y el timo, en los monocitos, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas y en las células microgliales del sistema nervioso central (SNC). El dominio extracelular del antígeno CD4 en las células T está compuesto por 370 aminoácidos (con las regiones de D1, D2, D3 y D4 de las inmunoglobulinas), el dominio hidrofóbico transmembranal por 25 y la parte citoplásmica por 38 aminoácidos ^[Hoffmann, 2003].

Desde 1984 se sabe que los receptores CD4 en la membrana celular son suficientes para unir el VIH a la membrana de los linfocitos T4 humanos, pero que estos receptores no son suficientes para la fusión de la envoltura del VIH con la membrana de las células T4 y por lo tanto para penetrar al interior del hospedero se necesita la ayuda de los co-receptores. Los VIH, dependiendo de los co-receptores que utilizan, se pueden dividir en dos clases ^[Moore, 1997; Koning, 2001; Masso, 2003] (figura 5):

- Macrofagotrópicos (M-trópicos).- Son las cepas del VIH que aparentemente son transmitidas preferentemente por vía sexual y son frecuentemente encontradas en la mayoría de los pacientes recientemente infectados, o sea, durante la fase primaria. Estos son no inductores de sincicios (NIS) que pueden replicarse en las células T CD4⁺ primarias y en macrófagos y usan el CCR5 como co-receptor primario y con menor frecuencia a los co-receptores CCR3.
- Linfotrópicos (T-trópicos).- principalmente infectan a los linfocitos T4 en los nódulos linfáticos y en otros tejidos. Generalmente aparecen en 50% de los individuos infectados durante el curso de la infección después del intercambio fenotípico viral presentado antes de la aparición de los síntomas del SIDA. Son inductores de sincicios (IS) y utilizan el receptor α de quimiocinas CXCR4 (FUSINA) como co-receptor alterno o adicional al CCR5. Ya que los M-trópicos están implicados en 90% de las transmisiones sexuales del VIH, el CCR5 es el co-receptor utilizado predominantemente por el virus, lo que hace que la presencia de los virus T-trópicos

sea rara. Sin embargo, una vez que el IS se presenta, los virus son muy violentos, lo que lleva a la progresión rápida de la enfermedad en el paciente [Liu, 1996].

Los sincicios son un grupo disfuncional de células T4 sanas fusionadas (unión de por lo menos 500 de ellas), que se forman alrededor de una célula T4 infectada por VIH. Las células T4 que se encuentran formando el sincicio pierden su capacidad inmunológica y esta asociación puede llevar al agotamiento de las células T4 funcionales. La inducción de la formación de sincicios durante la fase crónica de la enfermedad del VIH puede llevar al paciente al SIDA por la pérdida precipitada de los linfocitos T4. Se ha observado que los pacientes con IS presentan una concentración sanguínea elevada de interleucina 4 (IL-4) y baja de IL-2. [Torres, 1996; Health dictionary, 2004]

Las quimiocinas (citocinas quimiotácticas) son proteínas de 8-14 kDa que se caracterizan por su función como promotores de migración (quimiotaxis) de leucocitos, células fagocíticas y de inflamación [Liu, 1996]. Se clasifican en dos subfamilias dependiendo de la localización de los primeros dos residuos del aminoácido cisteína (C) en el péptido, estas son la: α -quimiocina (C-C), el gen de ésta se encuentra en el brazo corto del cromosoma 3 y la β -quimiocina (CXC, X representa a otro aminoácido) cuyo gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 2. Se han descrito otras dos clases de quimiocinas: la C-quimiocina o linfotactina (C) y la fractalcina (CX3C). Los receptores son identificados por quimiocinas individuales que se unen a ellos [O'Brien, 1998; Zlotnik, 2000].

En 1996 reportaron el hallazgo de un receptor que permite la entrada del VIH-IS a las células T4 y no permite la entrada de los VIH-NIS; y lo llamaron FUSINA (CXCR4). En el mismo año se identificó una quimiocina, el factor 1 derivado de las células del estroma (SDF-1: *stroma cell-derived factor-1*) que se une al receptor FUSINA y bloquea la entrada de los VIH T-trópicos. Después del descubrimiento del receptor FUSINA, algunos co-receptores salieron a flote. Uno de ellos es R-5 (receptor-5) ó CCR5, el quinto en ser descubierto de una serie de receptores para quimiocinas humanas que responden a β -quimiocinas, atrayentes de los macrófagos y de otras células del sistema inmune para

producir la inflamación. El R-5 es conocido como receptor natural de las proteínas RANTES (*regulated-upon-activation normal T expressed and secreted*), proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP: *macrophage inflammatory proteins*)-1 α y MIP-1 β que son producidas por las células T8 citotóxicas (CTC); estas proteínas inhiben la replicación del VIH, particularmente de los VIH M-trópicos que necesitan de CCR5 para fusionarse con la célula hospedera bloqueando la unión de la gp120 al CCR5 al reducir los niveles de CCR5 disponibles [McDermott, 2000] (figura 5). Además de estos dos co-receptores de la familia de proteínas G con un extremo amino rico en tirosinas sulfatadas, los estudios han revelado que existen otros receptores de quimiocinas que participan en la entrada del VIH, éstos son: el CCKR-2b (R-2 ó CCR2), el CCKR-3 (R-3 ó CCR3), CCR8, CCR9, Bonzo (del gen STRL33) y Gpr 15 (Bob) [Doranz, 1996; Deng, 1997; Liao, 1997; Yang, 1997; McNicholl, 1998; Masso, 2003]

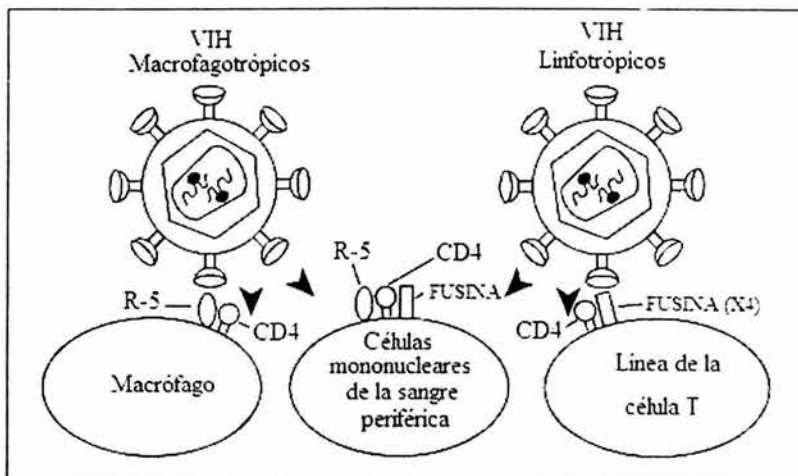


Figura 5. Co-receptores necesarios para la entrada del VIH a la célula hospedera humana. El VIH M-trópico utiliza principalmente el R-5 y con menos frecuencia los R-3 y R-2, mientras que el VIH T-trópico tiende a utilizar el FUSINA. [Modificada de Stine, 2002]

La estructura de la gp120 tiene nueve uniones altamente conservadas de puentes disulfuro intracadena y presenta también cinco regiones hipervariables designadas VI,

V2, V3, V4 y V5. De ellas, el asa V3 no está involucrada en la unión con CD4, pero es el determinante del tropismo del VIH. La V3 también es el blanco principal de los anticuerpos que bloquean la infectividad del virus. La gp120 también interactúa con la proteína DC-SIGN (*dendritic cells specific ICAM-3 grabbing non-integrin*), la cual se expresa sobre la superficie de las células dendríticas [Hope, 2000].

Las células dendríticas, macrófagos y las células B representan las principales células presentadoras de antígenos (CPA) del sistema inmune [Masso, 2003]. Las células dendríticas son las inductoras más potentes de la respuesta inmune específica y son consideradas esenciales para la iniciación de la respuesta primaria específica de la reacción inmune. Los precursores de las células dendríticas migran desde la médula ósea hasta los órganos linfáticos primarios, tejido submucoso de los intestinos, piel, aparato genitourinario y tracto respiratorio, en donde apresan a invasores como microorganismos o virus, y los procesan a antígenos solubles y migran a los órganos linfáticos secundarios para activar a las células T antígeno específicas. Este proceso funciona con la ayuda de las moléculas co-estimuladoras y con la presentación de los antígenos procesados en su superficie celular. Las células dendríticas representan una familia de células heterogéneas con funciones diferentes dependientes del micro-ambiente local y de su estado de maduración. Las células dendríticas inmaduras de los tejidos de la piel y de las mucosas tienen la capacidad de tomar y procesar a los antígenos ajenos por medio de pinocitosis y endocitosis por medio de receptores, llevar a cabo la lisis y moverse hacia los tejidos linfoides en donde pueden tener un fenotipo maduro. Sin embargo, las células dendríticas inmaduras sólo cuentan con una capacidad estimuladora reducida sobre las células T y B. La función de la célula dendrítica para activar a las células T depende de la secreción de las citocinas estimuladoras como IL-12, citocina para la generación y activación de T_H1 y de las células NK (*natural killer*), moléculas de adhesión y lectinas de tipo C como DC-SIGN (se piensa que su receptor puede interactuar con la gp120 del VIH para transportar el virus desde las mucosas del cervix o recto hacia los tejidos linfoides o nódulos linfáticos en donde infectan a las células T4); y el empleo de los receptores de las células T (TCR: *T cell antigen receptor*) que pueden unir a los péptidos del complejo principal

de histocompatibilidad clase I (MHC: *major histocompatibility-complex*) en la superficie de las células dendríticas para permitir la activación de las células CD8⁺ ó MHC clase II para activar a las células T CD4⁺. Dependiendo de las citocinas secretadas, las células T pueden diferenciarse en T_H1 que producen IL-2 e interferon gamma (IFN γ), los cuales promueven a las células con función efectora del sistema inmune (CTC, células NK y macrófagos); y en T_H2 que producen IL-4, IL-5, IL-6 y IL-10, y favorecen el desarrollo de la respuesta inmune humoral [Geijtenbeek, 2000; Geijtenbeek, 2000a; Steinman, 2000; Van Kooyk, 2001; Hoffmann, 2003; Masso, 2003].

Después de la penetración a la célula, el RNA viral que se encuentra asociado a la TR se transcribe en DNA viral de doble cadena en el citoplasma celular.

La doble cadena de DNA viral generada por la transcripción reversa es llevada al núcleo e integrada al genoma de la célula infectada por medio de la enzima viral integrasa formando el complejo de integración proviral. El DNA formado es un DNA de doble cadena con secuencias LTR en cada extremo. Las secuencias LTR son el sustrato para la integrasa del VIH que insertará el DNA viral al genoma de la célula hospedera (figura 3) [NIAID, 1998].

En el núcleo, el provirus se transcribe por medio de la RNA polimerasa II (Pol II) celular en copias de RNA largos y RNAm cortos. Los RNA transcritos son trasladados al citoplasma, el transcrito largo sirve para generar nuevos genomas virales y las RNAm cortos son traducidos en las proteínas necesarias para la formación del nuevo virión. Con las proteínas traducidas se ensambla el virión y el virus inmaduro sale de la célula hospedera para formar el virus maduro con la ayuda de la proteasa y así completar su ciclo [Coffin, 1997].

ENTRADA AL CUERPO

TRANSMISIÓN SEXUAL

FORMAS DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Las vías principales de la transmisión sexual son a través de la vagina, recto, boca o tejidos del pene, y puede ser por contacto con homosexuales masculinos, heterosexuales y bisexuales. Los datos biológicos sugieren que la transmisión sexual es relativamente menos eficiente que la transmisión por vía intravenosa; sin embargo, mundialmente la transmisión del VIH por contactos sexuales constituye la forma principal de adquirir el virus. El virus se adquiere generalmente por la exposición a los fluidos como el semen y el cervico-vaginal de las superficies mucosas como la vagina (vaginal), vulva, pene, recto (rectal) o boca (orofaríngea). Estas superficies mucosas son ricas en células de Langerhans y dendríticas que atrapan a los antígenos y a las partículas virales ajenos al organismo. ^[Masso, 2003]

Dentro de la práctica sexual, lo más peligroso es el intercambio sexual sin protección y lo más seguro es la masturbación, aunque el riesgo de adquirir la infección del VIH en adultos y jóvenes depende de varios factores ambientales, tales como el número de diferentes compañeros sexuales, la prevalencia de la infección entre esos compañeros, la probabilidad de adquirir el virus durante el contacto sexual con el compañero infectado, el medio en que se desenvuelve diariamente como persona sexualmente activa, etc. Sin embargo, la transmisión del VIH también puede ser afectada por factores biológicos como la presencia de infecciones de transmisión sexual (ITS), por ejemplo, si existe una úlcera genital causada por sífilis, chancros o herpes genital, el riesgo de adquirir el VIH aumenta. Los estudios muestran que la dispersión de ITS y el VIH/SIDA se relacionan de manera directamente proporcional, siendo que, si en la población existe un aumento en los casos de ITS, existe mayor probabilidad de que los

casos de VIH se encuentren en índices altos [Aichelburg, 2002; Gregson, 2002; Programa Conjunto ONUSIDA y OMS, 2002]

Para entender mejor cuales de las ITS promueven la transmisión del VIH, las ITS pueden ser divididas en dos tipos:

- Enfermedades genitales ulcerativas.- En ellas existe la presencia de signos de heridas abiertas en el pene, vagina, otras áreas genitales y en cualquier parte del cuerpo. Las más diseminadas son la sífilis, chancros y herpes genital. A principios de 1997, los investigadores mostraron que las llagas del herpes genital contenían altos números de VIH, lo cual permite una fácil dispersión del virus durante el contacto sexual, y por lo tanto, un incremento en la transmisión sexual del VIH [Schacker, 1998].
- Enfermedades genitales no ulcerativas.- Dentro de esta categoría se encuentran la gonorrea, la clamidiasis, la tricomoniasis, las verrugas genitales, etc. En la mayoría de las poblaciones, las ITS no ulcerativas son más comunes, en donde ninguna de ellas causa llagas abiertas notables a simple vista. Pero hay que tener en cuenta que sí causan heridas microscópicas que afectan al tejido y que se asocian con la transmisión del VIH [Laga, 1993].

Entre otros factores que pueden influenciar a la transmisión del VIH por vía sexual, especialmente en los países en vías de desarrollo, se encuentra la higiene deficiente, escasez de medicinas y facilidades médicas, ausencia de recursos sanitarios para la disposición de los materiales contaminados con el virus, falta de refrigeración, reutilización de las jeringas y agujas hipodérmicas debido a un déficit en su suplemento, etc. El uso de algunos químicos también ha afectado la vulnerabilidad del cuerpo frente al virus, por ejemplo, en los últimos años se ha llevado a cabo un estudio con un grupo de profesionales del sexo en Kenia y sus resultados han sugerido que el uso de los anticonceptivos hormonales incrementa el riesgo de la infección del VIH o facilita una progresión más rápida hacia SIDA. Estas tabletas anticonceptivas o inyectables como el acetato de depomedroxi-progesterona, producen cambios sistémicos y del tracto genital,

adelgazando al epitelio genital y dejando a la mujer más frágil para el paso del virus [Rochr, 2003].

En la forma de transmisión por vía sexual, generalmente las mujeres dominan el número de casos. Existe una serie de factores que hacen a las mujeres más susceptibles frente al VIH que los hombres.

Biológicamente:

- ❖ La presencia de una superficie mucosa más amplia y mayores posibilidades de que ocurran las microlesiones durante el acto sexual dejando entrar a los virus. Las mujeres jóvenes son más vulnerables en este punto. Cuando se tiene un sexo forzado o por abuso-violación, la magnitud de las lesiones puede ser mayor [Uribe, 2003].
- ❖ Una concentración del virus constante y mayor en el semen y en el esperma que en las secreciones vaginales. En una sola eyaculación se encuentran de 1 - 10 millones de células no espermáticas y muchos leucocitos (incluyendo a las células T4), aunque este número y tipo de células mononucleares en el semen difieren de un día a otro en un hombre sano [Kiesling, 1999; Uribe, 2003]. Durante algún tiempo creyeron que tal vez fuera posible reducir el riesgo de infección, disminuyendo el número de células mononucleares del semen originadas desde el epidídimo, ya que se detectó el DNA proviral del VIH-1 en las células mononucleares del semen [Bagasra, 1994]. Se pensó que uno de los métodos podía ser la vasectomía, pero esta hipótesis resultó ser inefectiva al encontrarse una diferencia mínima en los niveles de RNA viral en el semen de individuos pre y post vasectomizados. Un resultado significativo fue encontrado entre los pacientes que no se han practicado la circuncisión, con un riesgo de infectar a su pareja 8 veces mayor. Se cree que ésto es debido a que la piel produce un portal débil en la entrada del VIH y de otros patógenos, por el prepucio altamente vascularizado que contiene una densidad más alta de células de Langerhans que las mucosas cervicales, vaginales o rectales y que la piel sin circuncisión tiene más eventos de disrupciones epiteliales traumáticas durante el

intercambio siendo más frágil para una ITS y al VIH [Krieger, 1998; Halperin, 1999; Aichelburg, 2002; Reynolds, 2004].

En 1994 reportaron que 33% de las muestras de esperma de los hombres VIH positivos contenían RNA viral en las mitocondrias del esperma. Esto expone claramente que la inseminación artificial también puede ser un mecanismo de transmisión del VIH [MMWR, 1990; Bagasra, 1994].

Esto junto con la presencia de los receptores en los tejidos mucosos rectales y de colagenasa y espermina que causan la ruptura de las membranas que soportan a las células epiteliales del recto, explican porque en el intercambio anal entre los homosexuales existe un mayor número de casos en los homosexuales receptores [Padian, 1991; Naftalin, 1992].

- ❖ Las mujeres suelen necesitar transfusiones sanguíneas más frecuentes que los hombres debido a las complicaciones del embarazo o parto [Uribe, 2003].

Económicamente:

- ❖ Muchas mujeres padecen de una situación económica dependiente del hombre, lo que muchas veces significa que no pueden tener el control de cuando y con quien tienen la relación sexual. Muchas mujeres necesitan intercambiar el sexo por materiales favorables para su supervivencia diaria o por drogas [Uribe, 2003].

Social y culturalmente: [WHO Press spokesperson and coordinator, 2000; Programa Conjunto ONUSIDA y OMS, 2002; Uribe, 2003]

- ❖ En la actualidad todavía es difícil que las mujeres discutan o tomen decisiones sobre su sexualidad.
- ❖ No pueden insistir en el uso del condón o alguna forma de protección ya que pueden ser mal interpretadas o sospechadas de infidelidad.
- ❖ Existen violaciones. Por ejemplo, por lo menos en 10 países de África, en donde el 20-25% de los adultos y adolescentes son VIH positivos, reportan tener un número grande de casos de violaciones, de las cuales muchas de las violaciones no son

reportadas y estas mujeres no tienen acceso a los consejeros o a las terapias ARV necesarias.

- ❖ Los hombres con muchas parejas son generalmente aceptados culturalmente.
- ❖ Existen muchas relaciones o matrimonios con hombres mucho mayores de edad que las mujeres, quienes han tenido más experiencia en relaciones sexuales y por lo tanto tuvieron mayores riesgos de transmisión del VIH.

De los tipos de actos sexuales que se practican en donde intervienen las secreciones genitales, el sexo anal es considerado como uno de los más efectivos en la transmisión del VIH y el sexo oro-genital como el menos efectivo. El sexo oro-genital ha sido un tema de discusión ya que no se sabía bien el riesgo que acarrea este acto en la transmisión del VIH. En un principio se creía que por la práctica del sexo oro-genital oral no existía una transmisión tal, pero después, mediante algunos estudios, los investigadores concluyeron que el VIH puede ser transmitido a través del sexo oral y que abarca aproximadamente el 6.6% de los casos de infecciones primarias [Edwards, 1998; Dillon, 2000; DeNoon, 2001].

En el 2000, Quinn reportó que el nivel del VIH en la sangre afecta las posibilidades de infección por vía sexual, mientras más baja sea la carga viral en la sangre, menos posibilidades tendrá de infectar a su compañero sexual. Se estableció que un individuo con menos de 1,500 copias de VIH por ml de sangre tiene muy pocas probabilidades de llegar a infectar a su compañero sexual, dándole importancia al uso de los ARV para mantener baja la carga viral. También, debido a la carga viral, los actos sexuales con persona que se encuentra en la fase primaria y en la fase terminal del SIDA representan un mayor riesgo, ya que el paciente en estas dos fases presenta una carga viral mayor que en las etapas restantes [Quinn, 2000; Peck, 2003].

PREVENCIÓN

Actualmente se conoce ampliamente que no existe una cura contra el SIDA, que los medicamentos existentes son caros y con efectos secundarios severos y que no existe una vacuna que sea 100% efectiva. Este hecho solo deja en claro que la única manera efectiva y segura para detener o disminuir la propagación del VIH es la prevención. Mundialmente ésta se enfoca hacia dos aspectos: la prevención de la expansión del virus entre las personas no infectadas y en evitar la transmisión a través de las personas infectadas. La transmisión por vía sexual ha sido la causa principal de la diseminación de la infección del VIH y también es la forma de transmisión más difícil de prevenir y controlar.

Los métodos principales de prevención para detener la transmisión por vía sexual utilizados en las diferentes naciones son:

- Educación y Consejo: La educación sobre la prevención comenzó a principios de los años 80 y como resultado, el porcentaje de los nuevos infectados por el VIH se ha mantenido relativamente estable, demostrando que las personas pueden cambiar su manera de vivir cuando existe un conocimiento previo sobre los peligros que acarrea la transmisión del VIH^[AEGIS, 2001].

En este punto, las organizaciones se han preocupado en enseñar a las personas en forma institucional y callejera, cómo adaptarse a su medio para disminuir o eliminar los riesgos de exposición al VIH. Un ejemplo es el Centro para Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC: *Center for Disease Control and Prevention*), que proporciona la asistencia fiscal y técnica, propone recomendaciones a seguir para la profilaxis, etc. a los diversos estados de los Estados Unidos, a las organizaciones de la salud y educación y a las agencias locales para asistir a las escuelas e implementar un programa preventivo efectivo contra el VIH e ITS en los jóvenes. En un principio, debido a los tabús sexuales, la mayoría de las escuelas impartían programas de educación sexual basados sólo en la abstinencia sexual, con falta de información sobre el control de la natalidad o de las instrucciones

sobre el uso del condón, llevando a desenlaces ineficaces. Con base en estas recomendaciones, se han desarrollado, capacitado y programado a los maestros para iniciar una prevención eficaz en el aula con el suministro de toda la información necesaria para llevar a cabo una enseñanza adecuada^[CDC, 1995; Pick, 1997; MMWR, 2001a; Ramstead, 2003].

Todavía existe un alto porcentaje de sexo inseguro o sexo sin protección (sexo sin el uso de alguna barrera física como el condón) y tal vez es imposible eliminar el VIH y la ITS, pero debe realizarse un esfuerzo máximo para que disminuya el nivel de transmisión lo más posible. Después de la abstinencia sexual, la masturbación y la monogamia sexual mutua, la práctica de un sexo protegido constituye la forma menos riesgosa para la transferencia del VIH e ITS. La idea del sexo seguro comenzó en los años 80 y se trata de usar el condón de látex o de plástico, con o sin espermaticida y con o sin lubricante, para evitar el contacto directo de la vagina, ano, pene o lesiones orales, con las secreciones genitales y eyaculaciones.

Los espermaticidas son productos químicos que pueden dar una protección agregada en caso de que el condón sufra una ruptura matando a los espermias y pudiendo llegar a destruir algunas bacterias e inactivar algunos virus como el VIH y los que causan las ITS, pero los espermaticidas en sí no previenen la infección por VIH. Los espermaticidas se pueden encontrar en forma de pomadas, cremas, geles o supositorios. Anteriormente se creía que el espermaticida nonoxinol-9 tenía efectos favorables contra la infección del VIH, pero los resultados posteriores desmintieron esta creencia al revelar un incremento en la vulnerabilidad contra el VIH debido a los daños causados a las células mucosas que provocan una permeabilidad mayor al virus [RHR y WHO, 2002a; Watanabe, 2002].

Existen dos tipos principales de condones:

☛ Condón masculino

Los condones masculinos generalmente son hechos de látex o de poliuretano, de aproximadamente 8 pulgadas de largo, y proveen una barrera física continua aún contra las partículas virales de 0.1µm de diámetro como el VIH,

virus de herpes simple, virus de hepatitis B, etc. Debido a las diferentes calidades, no todos los condones son 100% impermeables, pero lo más importante es el uso del condón de una manera correcta y consistente. Una investigación llevada a cabo en 1994 demostró la ausencia de casos seropositivos entre las parejas que tenía un compañero VIH positivo y un uso consistente y correcto del condón. Sin embargo, a pesar del conocimiento de la transmisión del VIH, más de 50% de las parejas del estudio fallaron en el uso consistente del condón encontrándose entre ellas casos de transmisión del VIH. El problema de la práctica del sexo sin protección no sólo persiste entre los adultos, sino también se presenta entre los jóvenes. No obstante, hay que recordar que el uso del condón es una forma de sexo seguro, pero no absolutamente, ya que por el hecho de llevar a cabo un intercambio sexual, existen riesgos, aunque sean mínimos [MMWR, 1993; de Vincenzi, 1994; WHO and UNAIDS Information Note, 2001].

Además de las inconsistencias individuales, existen algunos componentes que impiden el uso del condón, tales como los problemas económicos, religiosos, educativos, legales, políticos, etc. En muchos países existe una gran diferencia entre la mujer y el hombre. Socialmente y culturalmente los hombres han tenido el control y la autoridad, y las mujeres llegan a tolerar la infidelidad de sus esposos teniendo la fe total en ellos, corriendo el riesgo de contraer el virus a través de sus esposos y sin poder pedir el uso del condón a su pareja sexual. Muchos países sufren de crisis económica e imperan condiciones de pobreza, teniendo a su alcance un número limitado de condones. La religión también ejerce su poder, un ejemplo es la oposición al uso del condón que ha remarcado la iglesia católica durante el Encuentro Nacional Pastoral de la Caridad en Respuesta al VIH/SIDA en México realizado el 6 de septiembre de 1999 o la prohibición declarada, argumentando que el uso del condón destruye la moral y promueve el sexo casual [Arellano, 1999; Payan, 2001a]. Estas limitaciones hacen que el uso de la barrera más efectiva contra el VIH sea relativamente bajo. A pesar de estos impedimentos, el programa de prevención ha funcionado, de 1998 a 2003 el número de infectados nuevos por VIH en el mundo se ha mantenido dentro del rango de 5.0-5.8 millones

por año con una prevalencia entre adultos de 1.1-1.2%, y la muerte asociada al SIDA se ha estabilizado alrededor de 3.0 millones por año [UNAIDS y WHO, 1998; UNAIDS y WHO, 2000; UNAIDS y WHO, 2002; Programa Conjunto ONUSIDA y OMS, 2003]

No todo son malas noticias. En Brasil, el gobierno arrancó una campaña de distribución gratuita de condones en escuelas secundarias como una respuesta al aumento de la prevalencia del VIH/SIDA en adolescentes de entre 13 y 19 años y al incremento de la multiplicación de embarazos tempranos. La meta del programa, denominado "Salud y Prevención en las Escuelas", es repartir 235 millones de preservativos por año entre 2.5 millones de estudiantes de todo el país, hasta el año 2006 [Payan, 2003a].

➤ Condón femenino

Los condones femeninos fueron aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos en mayo de 1993 y se encuentran disponibles al público general. Los condones femeninos, al igual que otros métodos de barrera, proporcionan una protección contra el embarazo en el caso de ser usados consistentemente y correctamente. Los condones femeninos son de 17 cm de largo y consisten en una envoltura de poliuretano con aros en sus dos extremos que entra a la vagina como un diafragma. El condón femenino, a diferencia del masculino, proporciona protección en los labios y en la base del pene. La ventaja principal de estos condones es la autoprotección de la mujer contra el embarazo y las ITS [Farr, 1994; RHR y WHO, 2002; WHO, 2002].

Aunque el condón constituye una barrera física, existe una fuerte necesidad de una barrera química que las mujeres puedan utilizar para prevenir el VIH y/o otras ITS. Estos productos químicos deben ser seguros, que no maten a la flora habitual de la vagina y que no impidan la concepción. Actualmente se están diseñando los microbicidas vaginales, estos productos en forma de gel, crema, supositorio, película, esponja o aro vaginal son administrados por vía vaginal o rectal y pueden atacar al virus e inactivarlo permanentemente, reducir su virulencia o bloquear a los receptores de las células susceptibles que se encuentran cerca de

los sitios de entrada de los virus [Veazey, 2003]. Algunos de estos productos se encuentran en fases preclínicas y otros en investigaciones clínicas, pero en general, se pueden clasificar según sus funciones en: amortiguadores ácidos (BufferGel™) que incrementan las defensas vaginales con el mantenimiento del pH vaginal por debajo de 5; inhibidores de replicación (PMPA: fosforil-metoxipropil-adenina) que funciona de manera similar a los inhibidores de la TR; e inhibidores de entrada (Carragard™) que cubre al virus y a la mucosa vaginal, evitando que el virus entre a través de la membrana mucosa [Watanabe, 2002]. Este último, Carragard, se encuentra en la fase clínica I en Sudáfrica y su formulación está basada en un extracto de algas marinas [Pearson, 2003]. Los compuestos de Carragard, los carrageenan o también llamados planticuerpos (anticuerpos monoclonales humanos producidos en plantas modificadas por ingeniería genética) son introducidos en *Lactobacillus* de la flora vaginal habitual. Estas bacterias han sido modificadas genéticamente para que contengan ligandos de CD4⁺ que se unen a las gp120 del VIH en forma casi irreversible. Estos anticuerpos trabajan bloqueando la adhesión del patógeno a la membrana mucosa, aglutinándose y atrapando al virus en la mucosa vaginal [Watanabe, 2002].

- Notificación al compañero: La notificación sirve para identificar a los individuos infectados, aconsejarlos y ofrecer cualquier tratamiento disponible que sea apto para esas personas. Esta prevención depende de que las personas VIH positivas proporcionen los nombres de sus parejas para evitar los contagios a otras personas. La prevención por notificación es difícil ya que temen ser identificados y sufrir abusos físicos, estigmatización, pérdida del trabajo, etc. [Fenton, 1997; MMWR, 2004].

TRANSMISIÓN SANGUÍNEA

FORMAS DE TRANSMISIÓN SANGUÍNEA

Los principales tipos de transmisión por vía sanguínea son la transfusión sanguínea o de sus derivados, transplante, uso compartido de agujas entre los UDI, piquete con agujas contaminadas con VIH, exposición de heridas abiertas a un paciente infectado, uso de instrumentos puntiagudos contaminados con VIH (acupuntura, tatuajes, perforaciones) e inyección con agujas o jeringas no esterilizadas.

A través de los UDI es la forma más frecuente de transmisión en algunos países como Kazajstán, Malasia, Vietnam, China, Norteamérica, Europa oriental y Medio oriente, y la segunda a nivel global. Los UDI son considerados como un factor de epidemia doble, ya que el virus puede ser transmitido a otros UDI por el compartimiento de las agujas y jeringas, y por vía sexual a otras personas UDI o no UDI [Programa Conjunto ONUSIDA y OMS, 2003].

Las otras formas mencionadas sólo han registrado un número pequeño de casos de transmisión del VIH. Se cree que las agujas utilizadas en la acupuntura pueden estar contaminadas con los fluidos corporales con VIH y de esta manera transmitir el virus [Vittecq, 1989]. Los tatuajes también representan riesgos de adquirir el virus en caso de que el operador no use agujas nuevas o estériles.

Las transfusiones y los transplantes constituían una fuente importante de transmisión del VIH, pero después de que se han empezado a revisar todas las sangres y sus productos con las pruebas serológicas de detección del VIH, el número de casos se ha reducido mucho en comparación con los años 80 [SSA y CENSIDA, 2003].

Existieron algunos casos de infección nosocomial por VIH (infección adquirida en un hospital) de VIH, en la parte sur de Rusia y en Rumania, en donde durante 1988 a

1989, más de 90 niños fueron infectados después de haber sido expuestos a agujas no esterilizadas [Bobkov, 1994; Heymann, 1994]

Las observaciones indican que las células latentes y productoras del VIH se encuentran presentes durante el curso de la infección y se puede detectar un número considerable de estas células infectadas en la sangre. Se creía que la vida media de las partículas virales en la sangre fuera del cuerpo humano era muy breve; sin embargo, diferentes informes exponen que el VIH no es tan lábil como se pensaba anteriormente. El virus puede mantenerse activo hasta 5 días en la sangre seca, aunque el número de partículas virales activas disminuye drásticamente; y por lo menos hasta 36 días en la sangre obtenida de una jeringa usada [Sattar, 1991; Abdala, 1999]

PREVENCION

Los principales métodos de profilaxis utilizados para la prevención de la transmisión del VIH a través de la sangre o de sus productos son:

- Tratamiento al abuso de las drogas y programa de intercambio de jeringas: Aún en los países desarrollados como Estados Unidos, los programas disponibles de rehabilitación, comparados con el número de los UDI, son muy pocos. Muchos de los UDI quieren dejar su vicio, pero la falta de fondos monetarios y el número insuficiente de los centros de tratamiento no les permite salir de las drogas, ni tener el conocimiento suficiente sobre las drogas, la limpieza de los equipos utilizados para la drogadicción intravenosa y el VIH/SIDA. Los problemas principales han sido la dificultad económica para comprar jeringas y agujas nuevas cada vez que se inyectan, limitaciones de venta de las agujas y jeringas en algunos países, el tiempo y esfuerzo que se necesita para limpiar los equipos y la ilegalidad del uso de las drogas intravenosas [Mandell, 1994]. Para evitar la cuestión del uso repetitivo y el compartimiento de las agujas y jeringas se ha implementado un Programa de intercambio de jeringas y

agujas que se basa en la eliminación de los agentes potencialmente infecciosos o los vehículos de estos agentes, encargándose de intercambiar jeringa y aguja usada por jeringa y aguja nueva, y proporcionándose otros equipos como el algodón, agua y alcohol y otros servicios como la educación, prueba del VIH, consejos, cuidados médicos primarios, tratamiento de abuso de sustancias y administración de casos legales [Anderson, 1998]. El primer Programa de intercambio de jeringas fue fundado en 1984 en Ámsterdam, Holanda y actualmente se cuenta con ellos en Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Irlanda, Australia, Nueva Zelanda, Italia y Francia. En este último país existen máquinas despachadoras que aceptan las agujas y jeringas usadas y las cambian por jeringas estériles. Estas máquinas han sido un éxito principalmente entre los jóvenes UDI quienes generalmente evitan a los Programa de intercambio de jeringas y farmacias [MMWR, 2001; Des Jarlais, 2003].

En México, a finales del año de 1999, se contaba aproximadamente con 200 organismos en la Ciudad de México y área metropolitana y 155 en el resto de los estados, con trabajo en casos de adicción a drogas ilegales. Estos organismos intentan acercarse a los programas implementados en Estados Unidos para poder ayudar a los usuarios de drogas y a los pacientes con VIH/SIDA [Unibe, 2003] (Anexo I y II).

- Revisión de las unidades de sangre y de los productos de sangres donadas: Todas las unidades de sangre se examinan y en las que resultan ser VIH positivas, se destruyen a los virus antes de desechar la unidad. Sin embargo, aun después de 18 años de que el mundo comenzara a inspeccionar todas las unidades usadas en la transfusión, todavía existen personas en el mundo que se infectan de VIH de esta manera, aunque relativamente en muy bajo porcentaje en comparación con la vía sexual o UDI. Este riesgo nunca será de cero por la existencia de personas infectadas que pueden donar la sangre estando en su periodo de ventana. Esto nos lleva a deducir que la forma más segura de recibir una transfusión sanguínea es en forma autóloga, o sea, transfundir su propia sangre obtenida y refrigerada con anticipación para utilizarla cuando esa persona lo necesite [AEGIS, 2001; SSA y CENSIDA, 2003].
- Precauciones Universales para los trabajadores de la salud: Con la existencia de los pacientes de VIH/SIDA, existen exposiciones riesgosas de transmisión del VIH en los

trabajadores de la salud. Se define como trabajador de la salud a cualquier persona (médico, enfermera, químico, empleado, estudiante o voluntario) cuyas actividades incluyen el contacto con enfermos o sangre y otros fluidos biológicos provenientes de pacientes, dentro de una institución de salud. Hasta junio del año 2000, en los Estados Unidos se habían reportado 56 casos de transmisión por exposición ocupacional, entre ellos 49 fueron debidos a exposición percutánea secundaria a punciones accidentales con agujas o cortadura con objetos punzo-cortantes contaminados con material que contenía al VIH-1 y 5 casos fueron asociados con exposición significativa de sangre con membranas mucosas ^[Soto, 2003].

Desde el año de 1987, el CDC diseñó las Precauciones Universales, procedimientos de control y prevención de la transmisión para ser utilizados por los trabajadores de la salud. La premisa general de estas recomendaciones consiste en que todos los pacientes pueden estar infectados por microorganismos que se pueden transmitir por fluidos biológicos, por lo que todos los productos biológicos de cualquier paciente deben considerarse como de riesgo. Las precauciones universales consisten en ^[Uribe, 2000]:

- ☞ Lavar siempre las manos, antes y después de tener contacto con cualquier paciente.
- ☞ Usar guantes, cubrebocas, bata y protectores oculares cuando se maneje sangre y sus derivados, semen, secreciones vaginales, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, pleural, pericardial, amniótico, exudados de heridas y otros fluidos que contengan sangre, quedando opcional su uso cuando se maneje saliva, expectoraciones, sudor, orina, lágrimas o secreción nasal.
- ☞ Usar guantes siempre que exista la posibilidad de contacto con líquidos de alto riesgo.
- ☞ Usar bata, delantales o ropa impermeable, cuando exista la posibilidad de contaminar la ropa con líquidos de alto riesgo.
- ☞ Usar máscara o lentes, siempre que exista la posibilidad de salpicaduras.

- ☛ Desechar las agujas y otros instrumentos cortantes, en recipientes rígidos, no perforables, que contengan algún desinfectante adecuado o que posteriormente sean tratados con algún desinfectante.
- ☛ Nunca recolocar el capuchón de la aguja.
- ☛ Después de limpiar minuciosamente el instrumental, esterilizarlo o desinfectarlo. La desinfección química no debe aplicarse a las agujas y jeringas. En el caso de otros instrumentos punzantes o cortantes, la desinfección química sólo se utilizará como último recurso, siempre a condición de que pueda garantizarse la concentración y la actividad del producto químico y que se limpie minuciosamente el instrumental antes de sumergirlo en el desinfectante químico.
- ☛ Limpiar las superficies potencialmente contaminadas con hipoclorito de sodio al 0.5%, con alcohol al 70% o con agua oxigenada.
- ☛ Colocar y transportar la ropa contaminada en bolsas impermeables para prevenir el derramamiento de líquidos.

Cuando haya existido una exposición a los productos de alto riesgo, la piel o las heridas expuestas deberán ser lavadas de manera inmediata con agua y jabón y en el caso de contacto de mucosas el lavado será solo con agua, ya que no existen evidencias de que el uso de agentes antisépticos utilizados en cirugía reduzca el riesgo de infección por el VIH. El trabajador de la salud expuesto en forma ocupacional debe ser evaluado para corroborar que era seronegativo antes de la exposición. Todos los casos de exposición ocupacional deben ser registrados ante el servicio de medicina preventiva de su unidad médica. Se debe tomar el tratamiento preventivo postexposición, ya sea el básico (Zidovudina o AZT 600mg vía oral dividida en dos dosis al día más lamivudina o 3TC 150mg por vía oral dos veces al día por cuatro semanas) o el expandido (esquema básico más Indinavir 800mg vía oral cada ocho horas o Nelfinavir 750mg vía oral cada ocho horas por cuatro semanas)^[Soto, 2003] (ver las páginas 64, 65, 83 y 84).

TRANSMISIÓN VERTICAL

FORMAS DE TRANSMISIÓN PERINATAL

Los niños pueden adquirir el VIH de sus madres a través de diferentes vías. El virus puede cruzar de madre a hijo a través de la circulación sanguínea fetal e infectar al feto en forma intrauterina. En 1990 se concluyó que el feto puede infectarse desde las 8 semanas de gestación [Uribe, 2000a].

Por lo menos el 50% de las infecciones en neonatos ocurren intraparto por la ingesta de sangre u otros fluidos maternos infectados [Boyer, 1994; Kuhn, 1994; The International Perinatal HIV group, 1999; Uribe, 2000a].

También se ha confirmado que existe transmisión de madre a hijo durante la lactancia. Se cree que la transmisión se lleva a cabo por la penetración del virus libre de células a la mucosa de la boca y del tracto gastrointestinal del infante, aunque se encontró la presencia de células VIH infectadas en la leche materna [De Martino, 1992; Van de Perre, 1993; Uribe, 2000a].

PREVENCIÓN

La forma más efectiva de evitar la infección vertical es evitar el embarazo, pero esto sólo es posible si la mujer conoce su estado de infección y se toman las medidas anticonceptivas, desgraciadamente, muchas mujeres se enteran de su estado cuando ya se encuentran embarazadas, y han adquirido el VIH previamente o durante el embarazo [Uribe, 2000a].

Hasta el momento, la segunda opción es el uso de los ARV. El uso de AZT a partir de la semana 14 de la gestación, AZT intravenoso durante el parto y 6 semanas de terapia oral al recién nacido a partir de las 6 horas de vida, disminuyen la probabilidad de transmisión de 25% a 8%; sin embargo, el riesgo nunca llega a ser de 0% [Connor, 1994; MMWR, 1994; Goldschmidt, 1995; Uribe, 2000a]

El tratamiento ARV no sólo ha sido útil para disminuir la transmisión intrauterina e intraparto, sino que también ha resultado efectivo para detener la transmisión por amamantamiento. Se ha observado que la dosis necesaria para proteger a los bebés es una fracción pequeña de las utilizadas para el tratamiento de los adultos y con necesidad de uso sólo durante los primeros 6 - 12 meses de vida del niño [Clarke, 2003]

Un medio que ha revelado su efectividad para evitar la transmisión del VIH durante el parto es la cesárea. A finales de los 90, estudios al azar llevados a cabo en Europa, confirmaron la reducción de 50% en el riesgo al realizar la cesárea antes del inicio del trabajo de parto y de la ruptura de membranas [The European mode of delivery collaboration, 1999; The International Perinatal HIV Group, 1999; Uribe, 2000a; Newell, 2001]

CONTACTOS SIN TRANSMISIÓN

El virus **NO** se transmite por medio de: [CDC, 2002; Uribe, 2003]

- Fomites u objetos inanimados como teléfono, vaso, muebles, etc., que estén libres de fluidos corporales altamente infecciosos.
- Lágrimas, sudor, tos o estornudos.
- Contacto diario con personas infectadas en el trabajo, escuela o casa.

- A través de los insectos.- Para el público general ha sido difícil creer que una infección como la del VIH, que es adquirida por medio de la sangre y que se esparce tan rápidamente en todo el mundo, no sea transmitida por agentes ambientales como los insectos. Los datos epidemiológicos de África y de Estados Unidos dicen que el VIH no es transmitido a través de los piquetes de los insectos, y si se transmitiera por este medio, habría más casos de infección entre los niños y personas de edad avanzada que constituyen los blancos principales de dichos insectos. Se ha reportado que los artrópodos como los mosquitos, que transmiten la malaria, no pueden transmitir el VIH, ya que ellos inyectan su saliva al picar y no la sangre que han succionado, necesaria para la transmisión del VIH. Para poder ser transmitido a través de los insectos, el VIH necesitaría pasar por el sistema digestivo del insecto, reconocer los receptores en la superficie externa de las células de los insectos, reproducirse en sus tejidos, reconocer y penetrar en las glándulas salivales y escaparse por los tubos salivales del insecto, pero éstos no tienen el antígeno CD4 en la superficie celular^[Stine, 2002].
- Los besos son considerados como actos de bajo riesgo. En 1997 CDC reportó casos de transmisión del VIH por medio de los besos, en donde el hombre era VIH positivo. Sin embargo, ambos tenían serios problemas de sangrado de encías en donde pudo haber lesiones orales en las membranas mucosas por donde pudieron haber entrado las partículas virales^[MMWR, 1997]. Otros creen que es debido a la presencia de la glucoproteína trombospondina (glucoproteína trimérica sulfatada de alto peso molecular que tiene sitios de unión para regiones de la gp120 del VIH) que se encuentra concentrada en la saliva, lo que bloquea la infección del VIH a las células humanas (experimento llevado a cabo en los tubos de ensayo)^[Crombie, 1998], o por la baja concentración de sal en la saliva que inactiva a más del 90% de los leucocitos infectados por el VIH bloqueando su transmisión, ya que la sal es necesaria para mantener las células con vida y sin ella las células se destruyen^[Baron, 1999].

PREVENCIÓN

La vacunación es uno de los métodos más importantes y costo-efectivos para prevenir las enfermedades infecciosas. Gracias a las vacunas, la incidencia de las enfermedades fatales ha disminuido drásticamente y algunas enfermedades han sido casi erradicadas [Stahl, 2001].

Una vacuna es generalmente una suspensión completa de los microorganismos o virus o de algunos de sus componentes y productos que puedan estimular la respuesta inmune humoral o celular después de entrar al hospedero. Debido a este sistema de alarma, cuando dicho organismo o virus invada al cuerpo, el sistema inmune podrá producir una respuesta antes de que se desarrolle la enfermedad, protegiendo al hospedero de dicho invasor [Stine, 2002].

Las vacunas tradicionales pueden ser de diferentes tipos:

- Vacunas con microorganismos o virus atenuados.- algunas vacunas como las que se emplean contra la polio, viruela y tuberculosis contienen organismos o virus genéticamente modificados o debilitados (atenuados) para que se reproduzcan en el cuerpo del hospedero una vez administrados y generen la respuesta inmune, pero sin producir la enfermedad. Sin embargo, siempre existe un porcentaje de riesgo de desarrollo de la enfermedad [Baltimore, 1998; Klug, 1999; Weiner, 1999; Ezzell, 2003]. Los estudios con las vacunas contra el virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV: *simian immunodeficiency virus*) aplicadas a los monos mostró que después de un periodo de tiempo, los monos desarrollaron SIDA y murieron [Letvin, 2002].
- Vacunas con microorganismos o virus inactivados.- las vacunas contra el cólera y la influenza están hechas a partir de organismos completos inactivados o partes de ellos que no se reproducen dentro del hospedero y que solamente activan la respuesta humoral de vida media corta. Para inactivar a los virus se tratan con formalina u otros productos químicos; sin embargo, existe el peligro de que haya partículas virales no

inactivadas y que se puedan reproducir dentro del organismo, un punto fatal en caso del VIH [Baltimore, 1998; Klug, 1999; Weiner, 1999; Letvin, 2002; Ezzell, 2003].

- Vacunas con proteínas recombinantes de los microorganismos o virus.- Las proteínas virales purificadas producidas a través de la tecnología del DNA recombinante han sido efectivas para la prevención de la infección por el virus de hepatitis B. La vacuna contra la hepatitis B estimula la respuesta inmune humoral cuando se utiliza la proteína como inmunógeno combinado con un adyuvante [Stáhl, 2001]. Con el VIH trataron de obtener la vacuna utilizando las proteínas de la envoltura como inmunógeno. En un estudio realizado en los primates vacunados sólo presentaron una protección modesta y únicamente cuando el virus y la glucoproteína de envoltura utilizada tuvieran la misma secuencia. Este inmunógeno produjo una respuesta pobre de anticuerpos y no estimuló la respuesta de las CTC [Letvin, 2002].

Debido a las limitaciones que presentan las vacunas tradicionales, los investigadores diseñaron nuevas formas de vacunas [Letvin, 2002].

- Vacunas de DNA.- Para hacer vacunas de DNA, un gen o los genes que codifican para determinadas proteínas del virus infeccioso y organismo, son insertados en un plásmido bacteriano. Estos plásmidos que llevan los genes escogidos son replicados en bacterias, purificados y recolectados para ser aplicados a un paciente intramuscularmente. Dentro del cuerpo humano, las células toman el DNA insertado, producen las proteínas del gen que son consideradas como extrañas al cuerpo y accionan al sistema inmune [Baltimore, 1998; Klug, 1999; Weiner, 1999; Letvin, 2002; Stine, 2002; Ezzell, 2003].

Las vacunas de DNA son económicas; no presentan riesgos de infección como las vacunas inactivadas o atenuadas y son superiores a las vacunas basadas en el uso de proteínas que son fácilmente destruibles. En ellas, las células hospederas producen las proteínas necesarias para la estimulación; y son estables aún en temperaturas cercanas a ebullición, lo que sería de gran ayuda en los países donde la refrigeración adecuada es escasa [Baltimore, 1998; Klug, 1999; Weiner, 1999; Stine, 2002; Ezzell, 2003].

- Vacunas de RNA.- Existen vacunas compuestas de RNA en proceso de investigación. La vacuna de RNA no presenta riesgo de integración al genoma del hospedero y no

tienen que entrar al núcleo para ser traducidas; sin embargo, el RNA resultó ser más inestable en comparación con el DNA, pudiendo ser un inconveniente en la manufactura y en su distribución [Baltimore, 1998; Klug, 1999; Weiner, 1999; Stáhl, 2001; Stine, 2002; Ezzell, 2003].

- **Vectores recombinantes vivos.**- Los genes del VIH pueden ser insertados dentro de un microorganismo vivo capaz de reproducirse. Se ha visto que estos inmunógenos pueden estimular a las CTC ya que las proteínas del VIH se producen intracelularmente por un vector replicante y así entrar a la vía de procesamiento por moléculas MHC clase I.

Los microorganismos más utilizados y estudiados como vectores para la vacuna contra el VIH son el virus de viruela recombinante o vaccinia modificado como NYVAC (utilizan como antígenos a las glucoproteínas del VIH-1) y ALVAC (virus de viruela de los canarios recombinante que lleva múltiples antígenos del VIH), adenovirus serotipo 5 que tiene inactivados o removidos a los genes E1 y E3 para que no sean patógenos en humanos, éstos pueden ser administrados por vía oral, alfavirus con cadena de RNA sencilla, parvovirus asociado al adenovirus, *Semliki Forest Virus* (lleva el gp 160 del VIH), influenza (lleva el epítotope gp41 del VIH-1) y Mengo (con gp120 del VIH) [Stáhl, 2001; Letvin, 2002].

Además de los virus, también se utilizan bacterias como vectores vivos para las vacunas, por ejemplo, el *Streptococcus gordinii* que presenta gp120 del VIH-1 [Stáhl, 2001].

Mientras una vacuna efectiva está bajo investigación, se cree que la vacuna será más efectiva si se combinan las diferentes modalidades de vacunas, por ejemplo, podría utilizarse un vector recombinante vivo o un plásmido para estimular la respuesta de las CTC y una subunidad como inmunógeno para inducir la neutralización por medio de los anticuerpos [Letvin, 2002].

En un principio, los científicos pensaron que iba a ser un trabajo fácil controlar el VIH/SIDA, ya que tuvieron resultados exitosos con la polio, el sarampión y la influenza,

al requerir tan sólo aislar el virus para desarrollar la vacuna y prevenir la enfermedad. Conforme pasó el tiempo, los científicos se enfrentaron con una serie de problemas en el desarrollo de la vacuna contra el VIH, como los siguientes: [Ezzell, 2003; Francis, 2003]

- La secuencia genética del VIH-1 y VIH-2 son muy diferentes por lo que sus glucoproteínas de envoltura generalmente no generan reacciones inmunes cruzadas. Además, el VIH-1 presenta una diversidad genética muy amplia y por lo tanto diferentes características antigénicas entre grupos y subgrupos dependientes de zonas geográficas. Este hecho sugiere la necesidad de uso de diferentes vacunas para las diferentes regiones geográficas.

La diversidad genética también continúa generándose durante el transcurso de la infección por el VIH dentro del individuo infectado. Este proceso producirá una población heterogénea de viriones que los anticuerpos generados para neutralizar un tipo de VIH no podrá neutralizar toda la gama de viriones formados dentro del mismo individuo [Letvin, 2002].

- La estrategia de uso del virus atenuado presenta un riesgo grande, por lo que su posibilidad de uso no sólo es diminuta, sino es que nula. Desde que las primeras vacunas experimentales contra el VIH fueron aplicadas en más de 8000 voluntarios de Estados Unidos en 1987 (aproximadamente hay 45 vacunas bajo estudio), y hasta 1998, 18 personas se convirtieron en VIH positivas debido a las vacunas. Por ello, los científicos tienen un cierto temor en utilizar virus atenuados como vacuna [Bolognesi, 1998].
- El VIH ataca a las células inmunes esenciales en el procedimiento de inmunización, por lo que, la activación de las células inmunes puede activar la replicación del VIH.
- Los científicos todavía no saben con exactitud cuáles son las respuestas inmunes cruciales para proteger al cuerpo humano contra el VIH.
- Existen problemas económicos en el desarrollo de las vacunas. Aunque las vacunas representan intervenciones médicas de costo-beneficio, no son grandes productores monetarios, por lo que las compañías farmacéuticas prefieren invertir su dinero en otros desarrollos en lugar de las vacunas que requieren de investigaciones a un costo alto y representan ganancias bajas y un riesgo alto de demandas legales por accidentes que puedan originarse [Makgoba, 2002].

- Existen fuertes limitaciones en el uso de los modelos animales para probar las vacunas^[Makgoba, 2002].
- Se necesita un gran número de voluntarios VIH negativos con un entorno de alto riesgo para probar su eficacia. Estas personas se dividen en dos grandes grupos en el momento de realizar las pruebas, las que reciben el placebo y las que reciben la vacuna; y se debe tomar en cuenta el número de participantes, la eficacia de la vacuna con relación a los dos grupos y el periodo en que se lleva a cabo la prueba. Se determina si la vacuna es profiláctica midiendo el resultado con relación al desarrollo de los anticuerpos contra el VIH o terapéutica en donde se determina el resultado con relación al desarrollo de la enfermedad.
- La existencia de diferentes proteínas de superficie entre uno y otro grupo y entre los subtipos de VIH, impide el uso de una sola vacuna para todas las regiones del mundo que presentan diferentes cepas del VIH.

A pesar de la existencia de barreras para el desarrollo de vacunas efectivas contra el VIH, hay que tomar en cuenta que las vacunas son la única esperanza de control y una posible forma de eliminación de la infección por VIH^[Makgoba, 2002].

Después de muchos fracasos, a principios del año 2001, una vacuna llamada AIDSVAX pudo llegar a la tercera etapa de las pruebas clínicas. El AIDSVAX utiliza virus de la viruela de los canarios (canarypox) que lleva genes de envoltura del VIH para producir las proteínas correspondientes. Existen dos tipos de AIDSVAX, una es AIDSVAX B/B, cuya preparación incluye la gp120 recombinante (rgp120) y protege a los individuos de los subtipos de VIH que abarcan las zonas de Estados Unidos, Canadá, Puerto Rico y Holanda. La otra es AIDSVAX B/E probada en Tailandia y Bangkok que fue diseñada para proteger de los subtipos de VIH que se encuentra en Tailandia, Corea, Japón, Taiwán e Indonesia. Estos dos tipos de vacuna fueron probados en 100 personas que presentaron la producción de los anticuerpos en 100% de los voluntarios y la movilización de las células T citotóxicas en 35% de ellos. La mala noticia fue la falla de

AIDSVAX B/E en la fase clínica III en la prevención de la propagación del VIH/SIDA^[Francis, 2003].

La vacuna investigada por Merck es una vacuna de DNA con partículas de adenovirus, un virus responsable del resfriado común, genéticamente alterado y diseñado para despertar la respuesta inmune contra las proteínas de la nucleocápside del VIH. Las investigaciones muestran que 44-67% de los voluntarios que recibió la inyección de la vacuna generó respuesta celular; la intensidad de dicha respuesta variaba de acuerdo a la dosis recibida^[Ezzell, 2003].

Una de las vacunas que también se encuentra bajo estudio con grandes esperanzas para la prevención de la transmisión del VIH-1 a través del amamantamiento es ALVAC (Aventis Pasteur; Lyon, France) que despliega respuesta inmunogénica después de la segunda dosis de vacuna. Estos resultados fueron presentados en la 10^a Conferencia de Retrovirus e Infecciones Oportunistas. La vacuna ALVAC-HIV vCP205 está elaborada a partir de las proteínas recombinantes p55, p15, gp41 y gp120 del VIH-1 en el virus de la viruela de los canarios para despertar la respuesta inmune en los infantes. Como efecto secundario solo presenta fiebre moderada que desaparece rápidamente^[Mitchell, 2003].

FUSIÓN CON LA CÉLULA HOSPEDERA

El virus que ha logrado entrar al cuerpo humano procede a buscar a su célula hospedera para poder reproducirse y seguir su ciclo (figura 4). El primer paso es la fusión con la célula hospedera. La gp120 se une a ciertos epítopes de las moléculas CD4 y unida a ellos induce un cambio conformacional para tener una interacción más eficiente con sus respectivos co-receptores. Se cree que el cambio conformacional inducido por la unión de CD4 y gp120 provoca la formación de una cola extendida en el extremo amino del

péptido de fusión. Este péptido de fusión ataca a la membrana celular para formar los llamados poros de fusión. La parte hidrofóbica de la gp41 se inserta en la membrana celular del hospedero y se lleva a cabo la fusión de las membranas [Coffin, 1997; Chan, 1997].

Las proteínas de la envoltura están codificadas en el gen *env*. El gen *env* codifica para la gp160, que es el precursor para las proteínas gp120 y gp41 que se encuentran unidas no covalentemente (figura 6).

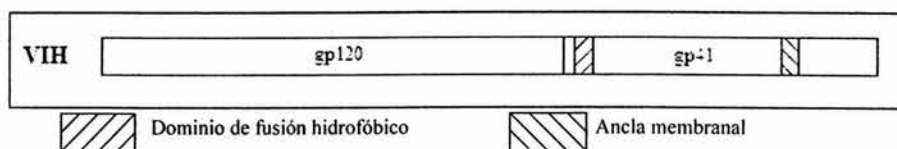


Figura 6. Organización de las proteínas Env [Coffin, 1997].

La gp160 se sintetiza en el retículo endoplásmico y migra al complejo de Golgi, en donde se lleva a cabo la glucosilación requerida para la infectividad [Hope, 2000]. Estas proteínas de la envoltura pueden causar la formación de sincicios [Salzwedel, 1999]. La gp41 tiene un dominio citoplásmico muy largo que contiene señales endocíticas para minimizar la cantidad de proteínas libres en la superficie celular, probablemente para evitar que las células infectadas sean blancos del sistema inmune [Gottlinger, 2001].

Aunque el SIDA no es considerado como una enfermedad genética, se han encontrado polimorfismos en algunos genes que restringen el SIDA en los individuos que aceleran o desaceleran la progresión de la enfermedad, o incluso los protegen de la infección por el VIH [O'Brien, 2004]. Los genes de restricción del SIDA relacionados con la entrada del VIH a la célula huésped son:

- *CCR5*.- La presencia de una deleción de 32 bp en el gen *CCR5* (*CCR5* Δ32) que codifica el co-receptor para el VIH, hace que las personas homocigotas para el alelo mutado sean resistentes a la infección del VIH y en las que son heterocigotas, la producción disminuida de los co-receptores R-5 retarda la replicación, dispersión y

patogénesis del VIH. Sin embargo, esta mutación sólo evita la infección de los virus M-trópicos NIS que utilizan al CCR5 como co-receptor, y no protegería contra los virus T-trópicos IS que utilizan el CXCR4 como co-receptor de entrada. Esta mutación proporciona una protección casi perfecta contra la infección por el VIH en homocigotos y un retardo de la progresión del SIDA de 2-4 años en heterocigotos. Este defecto genético es relativamente común en algunas poblaciones y se puede encontrar en estado homocigoto en 1% de los caucásicos principalmente entre los europeos occidentales, mientras que la frecuencia de heterocigotos es de aproximadamente 20% en los blancos de Europa occidental. Sin embargo, este polimorfismo genético no está presente en otras poblaciones como la africana [Liu, 1996; Eugen-Olsen, 1997; O'Brien, 1998; Schonning, 1998; Marmor, 2001; O'Brien, 2004; Winkler, 2004]. Por el contrario, el alelo *CCR5* P1 acelera la progresión al SIDA al aumentar la expresión del co-receptor CCR5 del VIH [O'Brien, 2004; Winkler, 2004].

- *CCR2*.- La mutación *CCR2*-I64 que provoca el cambio de un residuo de guanina en lugar de uno de adenina en la posición 190 del gen que codifica para este receptor, lleva a la sustitución de isoleucina por valina en la posición 64 de la proteína. Esta mutación retarda la progresión al SIDA cuando la proteína CCR2 I64 forma heterodímeros con el CXCR4 en el retículo endoplásmico limitando la disponibilidad de moléculas CXCR4 requeridas para la transición del tropismo M-trópico a T-trópico. Los individuos homocigotos o heterocigotos para este alelo progresan al SIDA de 2-4 años más tarde que las personas con alelos normales del gen. Los grupos étnicos con mayor frecuencia de esta mutación son los afroamericanos y caucásicos, con una frecuencia del alelo de 10-15% [Collman, 1997; Anzala, 1998; O'Brien, 1998; O'Brien, 2004; Winkler, 2004].
- *CCL5*.- Se ha encontrado un nivel elevado de RANTES codificado por el gen *CCL5* en los individuos que han podido evitar la infección después de varias situaciones riesgosas y en sujetos infectados por el VIH que se han tardado en presentar el SIDA. Los alelos -28G y -403A de *CCL5* han sido asociados con la producción de niveles altos de RANTES. Sin embargo, cuando un individuo presenta el alelo *CCL5*-In1.1c, se ha observado un decremento en la producción de RANTES, lo que lleva al

aumento de CCR5 disponibles y facilita la replicación y la dispersión del VIH-1 con un rápido progreso al SIDA. La frecuencia de distribución de estos alelos es diferente entre los distintos grupos étnicos [O'Brien, 2004; Winkler, 2004].

- *SDF*.- Parece que la mutación *SDF-3'A* causa la sobreproducción de SDF-1 también llamado factor estimulante de crecimiento de las células pre B. El SDF-1 es una quimiocina que ayuda a reclutar células inmunes al sitio de la inflamación. El polimorfismo *SDF1-3'UTR-801G-A* o *SDF1-3'A* consiste en la transición de guanina por adenina en la posición 801 en la región 3' no traducida (3UTR) del transcrito SDF-1 β (uno de las dos variantes transcripcionales del gen *SDF1*) pero no en la SDF-1 α . Cuando existe un exceso de moléculas SDF-1, éstas ocupan los sitios disponibles del CXCR4 bloqueando la unión del VIH, por ésto, la progresión a la enfermedad es demorada de 7 - 10 años después de la media [Balter, 1998; Winkler, 1998]. La frecuencia de esta mutación es de 16-26% en caucásicos, hispánicos y asiáticos, 57% en afroamericanos y 3% en africanos [O'Brien, 1998].

Adicionalmente, se ha mostrado que la ausencia de CXCR4 o SDF-1 está asociada con defectos severos en la hematopoyesis y en el desarrollo cerebelar [Zou, 1998].

- *CCL2-CCL7-CCL11*.- La proteína MCP1 (codificada por *CCL2*) es un ligando de CCR2 y la MCP3 (codificada por *CCL7*) junto con la eotaxina (codificada por *CCL11*) es el ligando de CCR3. El CCR3 es un receptor implicado en la infección de las células microgliales por el VIH en el SNC. Recientemente se demostró que la presencia de un haplotipo particular, el H7, para estos tres genes *CCL2-CCL7-CCL11* está asociado con la resistencia a la infección por el VIH [O'Brien, 2004; Winkler, 2004].
- *CXCR6*.- La mutación E3K de este gen (*CXCR6-E3K*) no influye en la progresión del SIDA, pero se ha visto que los homocigotos para este alelo presentan un tiempo de sobrevivencia mayor a la neumonía por *Pneumocystis carinii*. Este alelo se encuentra en 45% de los afroamericanos, pero es raro en los europeoamericanos [Winkler, 2004].

TRATAMIENTO

Desde marzo de 1987, 23 medicamentos ARV fueron aprobados por la FDA de los Estados Unidos y muchos se encuentran bajo investigación o en espera de aprobación por la FDA. Los diferentes tipos de ARV actúan a varios niveles en las etapas del ciclo viral [Guo, 2003; AIDSMEDES,2004] (figura 7).

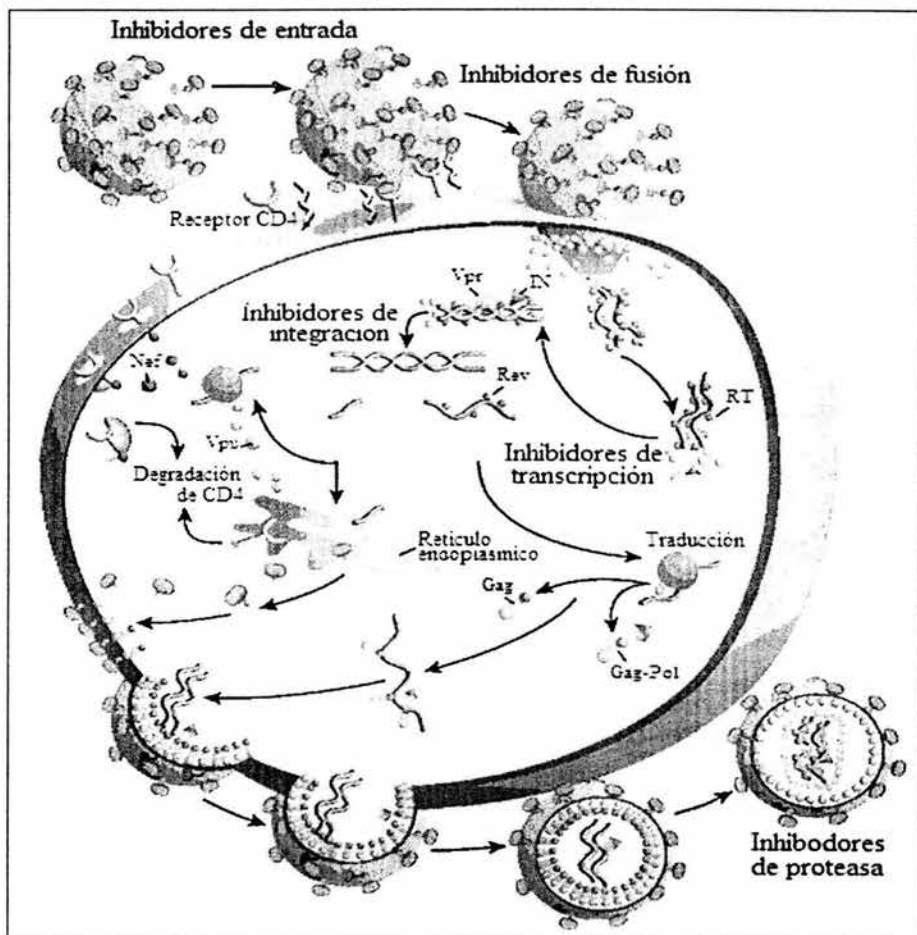


Figura 7. Los diferentes tipos de agentes de inhibición del ciclo viral del VIH aprobados por la FDA disponibles comercialmente o los que se encuentran bajo investigación. [Modificada de Pomerantz, 2003]

En la entrada del VIH a la célula T CD4⁺ existen 3 pasos cruciales en donde pueden usarse los diferentes inhibidores de la entrada, aunque la mayoría de estos fármacos se encuentra en fase experimental preclínica; [D'Souza, 2000; Eron, 2002a]

- Unión de VIH al receptor CD4.- Se utilizan los inhibidores de la adherencia. Entre estos se encuentran los siguientes: [Guo, 2003; AIDSMEDES, 2004]

BMS-378806, Se une a la gp120 de forma específica competitiva y reversible y
-488043 previene la unión del VIH con CD4.

Pro-542 Es una proteína de fusión de la inmunoglobulina (Ig) G-CD4.

- Unión a los co-receptores.- Se utilizan antagonistas de los co-receptores como:

SCH-C, -D Es un antagonista de CCR-5. [Strizki, 2001; Guo, 2003]

Pro 140 Es antagonista de CCR-5 que actúa como un anticuerpo
monoclonal. [Trkola, 2001]

AMD-3100 Es un antagonista del receptor CXCR-4. [Hatse, 2001]

- Fusión del virus con la célula.- Se utilizan los inhibidores de fusión [Guo, 2003; Pomerantz, 2003] (figura 8).

Fuzeon-ENF/Enfuvirtide (T-20) (Trimeris y Hoffman-La Roche):

Es un medicamento aprobado por la FDA que consiste en un péptido relativamente largo de 36 aminoácidos que inhibe el cambio conformacional de las hélices que forman la gp41 del VIH uniéndose a ellas. Después de la unión, el T-20 se vuelve parte de la gp41 evitando su fusión con la membrana celular del hospedero [Kilby, 1998].

Para su síntesis se necesita de 106 pasos de procesos de fabricación a diferencia de otros ARV que sólo necesitan de 5-6 pasos, demostrando la gran complejidad para fabricar el medicamento [DeNoon, 2003].

Existen virus que han desarrollado resistencia contra el T-20, sustituyendo algunos aminoácidos de la proteína transmembranal.

Se administra con una inyección subcutánea dos veces por día.

Como efectos secundarios puede presentarse dolor, eritema y prurito en el sitio de la inyección. Existe un riesgo elevado de adquirir neumonía bacteriana [Uribe, 2000; Soto, 2003]

T-1249:

Es un derivado de T-20. Es un inhibidor de la fusión que se encuentra bajo investigación para proporcionar un potente supresor de corto tiempo en los pacientes que han desarrollado resistencia al enfuvirtide. [Peck, 2003a]

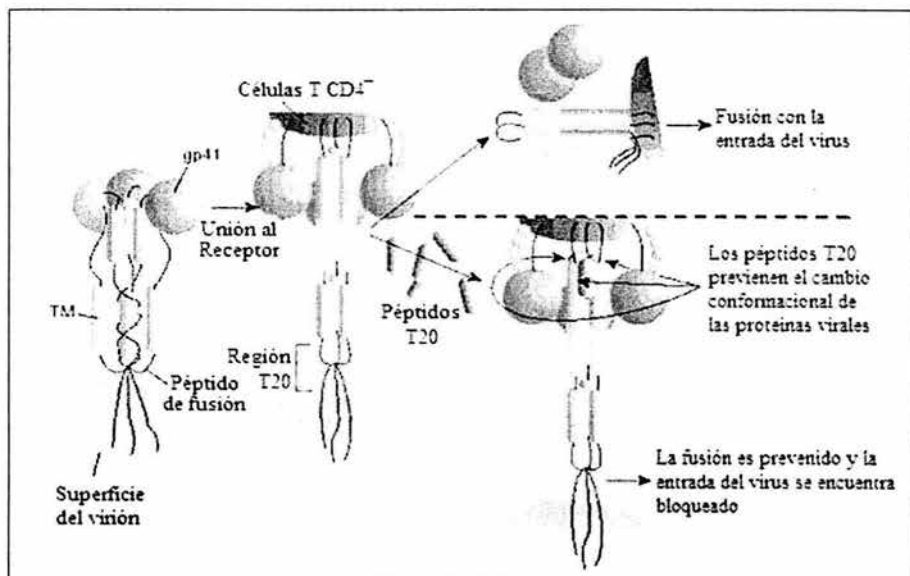


Figura 8. Mecanismo de acción de los inhibidores de fusión T-20. El enfuvirtide se une a la proteína gp41 y previene la fusión del VIH a la célula hospedera y consecuentemente la entrada del virus. [Modificada de Pomerantz, 2003]

Otras moléculas bajo estudio que pudieran ser una terapia para combatir el VIH son las quimiocinas RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β que intervienen en la actividad supresora de los VIH-1 M-trópicos a través de la competencia por el receptor CCR5 [DeVico, 2004].

ENTRADA DEL GENOMA VIRAL A LA CÉLULA HOSPEDERA

El VIH tiene como genoma dos copias de una molécula de RNA que se encuentran dimerizadas mediante interacciones no covalentes cerca del extremo 5' de los genomas llamadas estructuras de unión de los dímeros [Paillart, 2004].

El RNA diploide viral encapsidado al ser inyectado dentro de la célula hospedera es transcrito a DNA por medio de la enzima viral TR. Esta enzima es codificada por el gen *pol*.

El gen *pol* codifica la Pr160^{*gag-pol*} y la proteína precursora para las enzimas del VIH, proteasa (p10 con 99 aminoácidos), TR (polimerasa p50 asociada al virus con 550 aminoácidos) y la integrasa (endonucleasa p31 con 290 aminoácidos) (figura 9).

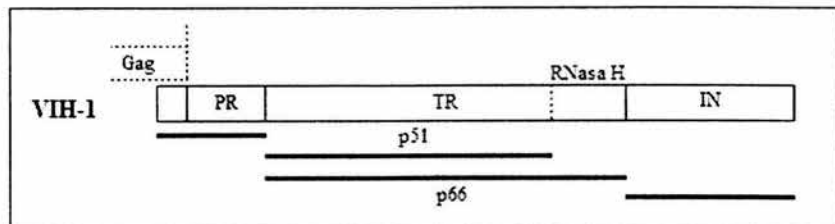


Figura 9. Organización de las proteínas codificadas por el gen *Pol*. Se muestra la región con actividad de RNasa H de la TR. TR: transcriptasa reversa; PR: proteasa; IN: integrasa [Modificada de Coffin, 1997].

La proteína Pol es un producto tardío del genoma viral. Como el producto más largo de los genes estructurales del VIH, contiene muchos epítopes de la célula T (más de 60 epítopes de CTC reportados), por esta razón, está considerada como uno de los inductores más potentes de la inmunidad celular que tiene posibilidad de ser una de las vacunas contra el VIH [Casimiro, 2002].

La enzima TR es un heterodímero formado por las subunidades p66 y p51. La p51 está compuesta por los primeros 450 aminoácidos, no presenta actividad enzimática y funciona como una plataforma para la subunidad p66. La p66 contiene los 560 aminoácidos y la secuencia del extremo carboxilo e incluye el sitio activo de ribonucleasa (RNasa) H y otros 4 dominios [Shafer, 2001]. La TR tiene 3 funciones básicas. Actúa como DNA polimerasa dependiente de RNA que transcribe el RNA para formar el DNA de cadena simple, como RNasa H que hidroliza el RNA retroviral y como polimerasa dependiente de DNA que transcribe la segunda cadena complementaria del DNA [Coffin, 1997].

La transcripción reversa comienza cuando el genoma viral entra al citoplasma de la célula hospedera. El DNA viral sintetizado es co-lineal al RNA, pero el DNA contiene duplicados los extremos LTR que no se presentan en el RNA viral (figura 10). Los modelos existentes de la transcripción reversa proponen que se requieren dos "saltos" para generar los LTR [Coffin, 1997].

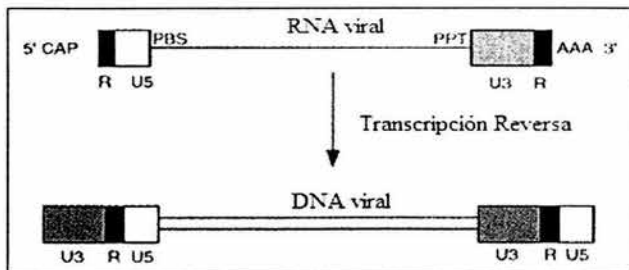


Figura 10. La transcripción reversa del RNA viral genera el DNA viral lineal y crea duplicaciones de U5 y U3 por lo que el DNA sintetizado es más largo que el RNA. PBS: Sitio de unión del cebador; PPT: Secuencia de polipurina [Modificada de Coffin, 1997].

El proceso de la transcripción reversa se realiza en varios pasos [Coffin, 1997] (figura

11).

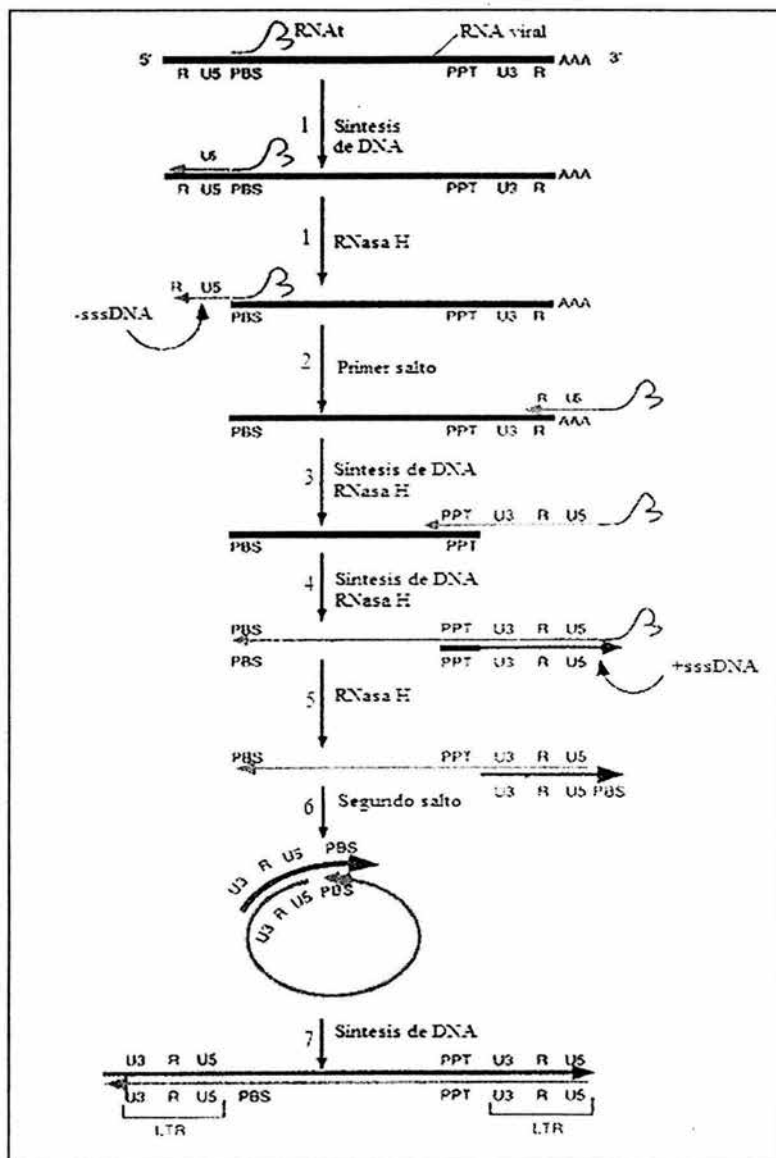


Figura 11. Proceso de la transcripción reversa del genoma viral [Modificada de Coffin, 1997].

1. La TR como otras DNA polimerasas, no puede iniciar la síntesis del DNA sin un cebador. El cebador utilizado por la TR para la síntesis de la cadena negativa del DNA es un RNAt codificado por la célula hospedera. El RNAt es parcialmente desdoblado de su estructura nativa para que los 18 nucleótidos en el extremo 3' del RNAt puedan complementarse con la secuencia del sitio de unión del cebador (PBS: *primer-binding site*) específica cerca del extremo 5' del RNA genómico. La síntesis de la cadena negativa del DNA continúa hasta que llegue al extremo 5' CAP del RNA viral, que resulta en la formación de la cadena negativa del DNA de detenimiento fuerte (-sssDNA: *minus-strand strong-stop DNA*). Este -sssDNA es relativamente corto, de 100-150 nucleótidos aproximadamente ^[Coffin, 1997] (figura 11).
2. Para continuar con la síntesis de la cadena negativa del DNA se requiere de un salto o de una reacción de transferencia de cadena que permita que el extremo 3' del RNA viral sirva como un nuevo molde. Los científicos han demostrado que este cambio de moldes ocurre en un lapso de tiempo muy corto, por lo que la formación de -sssDNA no se puede detectar en las células infectadas *in vivo* (figura 11).

Para que se lleve a cabo el salto, es necesaria la actividad de la RNasa H de la TR que degrada la región R del extremo 5' del RNA viral. Esta degradación mediada por la RNasa H permite que el -sssDNA se complemente con el extremo 3' del RNA genómico. Esta transferencia puede llevarse a cabo por la existencia de R en el extremo 5' para formar el complemento y en el extremo 3' para que el -sssDNA pueda complementarse ^[Coffin, 1997; Lewis, 2000].

3. Una vez que ocurrió el cambio de los moldes, la cadena negativa del DNA puede continuar con la síntesis de U3 y formar la secuencia U5-R-U3 llamada LTR. Aunque los LTR no son considerados como genes del genoma del VIH y no codifican para las proteínas virales, contienen secuencias de nucleótidos reguladoras que ayudan a los 6 genes reguladores-auxiliares a controlar la expresión de los genes *gag-pol-env*. La región U3 de 450 pb contiene la mayor parte de los sitios de unión para los factores de transcripción celular. La transcripción comienza en la primera base de la región central R de 100 pb y la poliadenilación ocurre inmediatamente después del último nucleótido de R. La región U5 de 180 pb contiene el sitio de unión para Tat, la

secuencia de empaquetamiento del VIH, un elemento regulador negativo en el extremo 5' y el sitio de unión para el RNAt de lisina en su extremo 3'. El RNAt de lisina actúa como cebador para la transcripción reversa. Estos LTR sirven para iniciar la expresión de los genes virales [Mitsuya, 1990; Hope, 2000].

La síntesis de la cadena de DNA es acompañada por la digestión incompleta de la cadena molde por la RNasa H [Coffin, 1997].

4. El genoma viral contiene una secuencia de polipurina (PPT: *polypurine tract*) relativamente resistente a la degradación por la RNasa H, por lo que la RNasa H forma un segmento derivado de la PPT, el cual junto con un segmento adicional del RNA viral sirve de cebador para la síntesis de la cadena positiva del DNA. La parte inicial de la cadena positiva del DNA formada se llama cadena positiva del DNA de detenimiento fuerte (+sssDNA: *plus-strand strong-stop DNA*). La síntesis de la +sssDNA iniciada en el oligonucleótido de la PPT del extremo 3' del genoma viral es seguida por la producción de la cadena complementaria del extremo 5' de la cadena negativa del DNA. Esta formación de la +sssDNA termina cuando la porción del RNAt cebador es copiada [Coffin, 1997].
5. La RNasa H remueve el RNAt cebador de la cadena negativa del DNA y la PPT cebador de la +sssDNA [Coffin, 1997].
6. Las secuencias complementarias del PBS formadas en las cadenas negativa y positiva del DNA pueden servir de regiones complementarias requeridas para la segunda transferencia de cadenas [Coffin, 1997].
7. Una vez que se lleve a cabo el segundo salto, la elongación de las cadenas negativa y positiva del DNA continúa, utilizando las cadenas negativa y positiva del DNA como moldes para completar su síntesis [Coffin, 1997].

Un virus como el VIH puede producir cientos de réplicas dentro de una sola célula hospedera con un alto grado de mutación. Los VIH padres y los VIH hijos pueden reproducirse en la misma célula e intercambiar sus genes. Conforme pasa el tiempo, sólo los mutantes o variantes más fuertes serán transmitidos entre las personas. Estas variantes de VIH por su enorme flexibilidad genética llegan a ser resistentes a los medicamentos

ARV, a escapar de las respuestas inmunes y a evitar las potentes vacunas contra el VIH. Estas mutaciones pueden ser provocadas en cualquier etapa del ciclo de replicación viral, por ejemplo, en la inserción y en la transcripción del provirus, así como en la transcripción reversa altamente propensa al error [Coffin, 1997; Shafer, 2001; Stine, 2002].

Las variaciones antigénicas del VIH no solo suceden a nivel de RNA, sino también pueden suceder como resultado del cambio a DNA. Estos cambios de proteínas ocurren por ejemplo en los genes *env*, los cuales sufren mutaciones frecuentes, produciendo VIH con diferentes proteínas de envoltura en un individuo que de esta manera pueden escaparse de la neutralización por los anticuerpos y persistir a pesar de la presencia de la respuesta inmune. En la mayoría de los casos, las células CD4 del individuo son afectadas sólo con un subtipo de VIH-1 o VIH-2; sin embargo, últimamente se han encontrado evidencias de pacientes infectados con múltiples subtipos del virus resultando de una coinfección o superinfección. Las regiones del RNA de un virus pueden estar sobrelapadas con aquéllas de otro virus, dando como resultado muchas recombinaciones en un individuo co-infectado [Clarke, 2002; Stine, 2002]. Debido a este extraordinario nivel de diversidad genética que puede influir en los aspectos de su biología como infectividad, transmisibilidad e inmunogenicidad, las secuencias derivadas desde las cepas del VIH-1 se han mantenido clasificadas en grupos y subtipos. Sin embargo, el aumento de la complejidad de las nuevas secuencias derivadas del VIH-1 ha indicado la necesidad de re-evaluar el sistema de nomenclatura existente. En septiembre de 1999, en la reunión llevada a cabo en Nuevo México se discutió la nomenclatura del VIH-1. En general, los investigadores han diferenciado a los VIH en grupos, subtipos, sub-subtipos y forma circulante de recombinación para entender mejor las cepas de VIH mundialmente circulantes, existiendo 3 grupos: [Robertson, 1999]

- **M (main o principal).**- Este grupo causa el 99% del VIH/SIDA mundial. Existen 9 subtipos del grupo M analizados con respecto a las diferencias que poseen en las proteínas Env: A, B, C, D, F, G, H, J y K. Estos subtipos representan los diferentes linajes del VIH, y algunos tienen asociaciones geográficas. Por ejemplo, los subtipos A, C y D predominan en África subsahariana y en Asia, mientras que el B predomina

en Estados Unidos, Caribe, América Latina, Europa occidental y Australia. Se ha visto que el subtipo E, predominante en Tailandia, se transmite más eficientemente por vía sexual que el subtipo B, ya que el subtipo E tiene un gran tropismo por las células de Langerhans y por las células dendríticas que se encuentran abundantemente en los tractos genitales [Aichelburg, 2002]. Los subtipos describen patrones genéticos y proveen un sistema útil para la organización del virus según la similitud genética [Overview, 2001]. Algunos de estos subtipos se dividen en sub-subtipos como el A en A1 y A2 y el F en F1 y F2, estos fueron encontrados en Brasil, Europa y en Camerún [Plantier, 2002]. Los sub-subtipos son utilizados para referirse a un linaje que se encuentra relacionado a un subtipo en particular y no es lo suficientemente diferente genéticamente para construir un nuevo subtipo [Robertson, 1999].

- O (*Outlier* o atípico).- El primer caso del grupo O en Estados Unidos fue documentado en abril de 1996 en Los Ángeles; para 2001 se habían reportado dos casos más, uno en Los Ángeles y otro en Maryland en dos mujeres llegadas de África [MMWR, 1996].
- N (nuevo o no M, no O).- Fue descubierto en agosto de 1998. El nuevo virus aislado llamado YBF30 fue encontrado en algunos pacientes de África occidental y Camerún. Este virus es similar al virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIVcpz-gab) [Simon, 1998].
- Forma circulante de recombinación.- Los genomas virales se encuentran empaquetados como dos copias de RNA de una sola cadena. Si resulta que estas dos copias son de diferentes subtipos del mismo grupo, el resultado de una recombinación puede ser un genoma mosaico compuesto de regiones de esos dos subtipos. Si ese virus con esa recombinación se transmite de un paciente a otro y resulta en una epidemia, ésta cepa del virus puede clasificarse como forma circulante de recombinación. Estos son identificados con números en lugar de letras y son numerados de acuerdo al tiempo en que fueron citados en la literatura [Overview, 2001]. Se han descubierto 11 formas recombinantes pandémicamente importantes [Plantier, 2002].

TRATAMIENTO

Para combatir la transcripción reversa y la duplicación del DNA viral, existen varios medicamentos comercialmente disponibles y otros tantos bajo estudio.

Los análogos de nucleósidos utilizados anteriormente como los inhibidores de la DNA polimerasa para tratar infecciones por el virus de herpes humano, actualmente se utilizan como inhibidores de la transcriptasa reversa del VIH [Richman, 2001].

Los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRAN) al ser incorporados en la cadena de DNA viral sintetizada por la acción de la TR, por la ausencia del grupo hidroxilo en el extremo 3' del anillo de la ribosa, detienen la elongación de la cadena de DNA, deteniendo la construcción de los enlaces fosfodiéster estabilizantes 3'-5' entre la cadena de DNA viral sintetizada y el núcleo trifosfato 5', por lo que el análogo de nucleósidos actúa como un terminador al ser incorporado al DNA viral transcrito (figura 12) [Richman, 2001]. Los ITRAN son miembros de la familia de análogos de los 2',3'-dideoxynucleósidos. Ellos son convertidos en metabolitos activos después de la endocitosis, en donde son fosforilados a los derivados trifosforados. El AZT y estavudina (d4T) son análogos de timidina, zalcitabina (ddC) y lamivudina (3TC) de citidina, didanosina (ddI) de inosina (la cual es convertida en dideoxiadenosina) y el abacavir lo es de guanina (es el primer análogo de 2'-desoxiguanosina en ser utilizado) [Misra, 1998; Isel, 2001; Hoffmann, 2003]. Cada uno de estos medicamentos tiene efectividad limitada al ser utilizado como monoterapia o en terapia antirretroviral altamente activa (HAART: *highly active antiretroviral therapy*), ya que no son 100% efectivos en detener a la TR del virus que forma el DNA; tienen efectos clínicos positivos de corto tiempo; y cada uno tiene su paquete de efectos secundarios tóxicos, lo que causa que 15% de los pacientes infectados por el VIH sea intolerante a los análogos de nucleósidos y de no nucleósidos o que el tiempo de tolerancia sea limitado; el uso individual no retarda la presentación del SIDA; el VIH se vuelve rápidamente resistente a cada uno de ellos y presentan resistencia cruzada; etc. [Shafer, 2001]

Entre los efectos secundarios generales de los ITRAN son: elevación de transaminasas, hepatitis, mielotoxicidad, acidosis láctica, polineuropatía, pancreatitis, fatiga, dolor de cabeza, variedad de problemas gastrointestinales como molestia abdominal, náusea, vómito y diarrea. Aunque la lipodistrofia fue inicialmente relacionada sólo al tratamiento con los inhibidores de proteasa (IP), numerosos desórdenes en el metabolismo de los lípidos (especialmente lipoatrófia) se observan con los ITRAN [Bernasconi, 2002; Galli, 2002]. La mayoría de los efectos secundarios están posiblemente relacionados con la toxicidad mitocondrial descrita por primera vez en 1999, en donde la función mitocondrial que requiere de los nucleósidos es interrumpida por la incorporación de los nucleósidos falsos resultando en la degeneración mitocondrial [Brinkman, 1999].

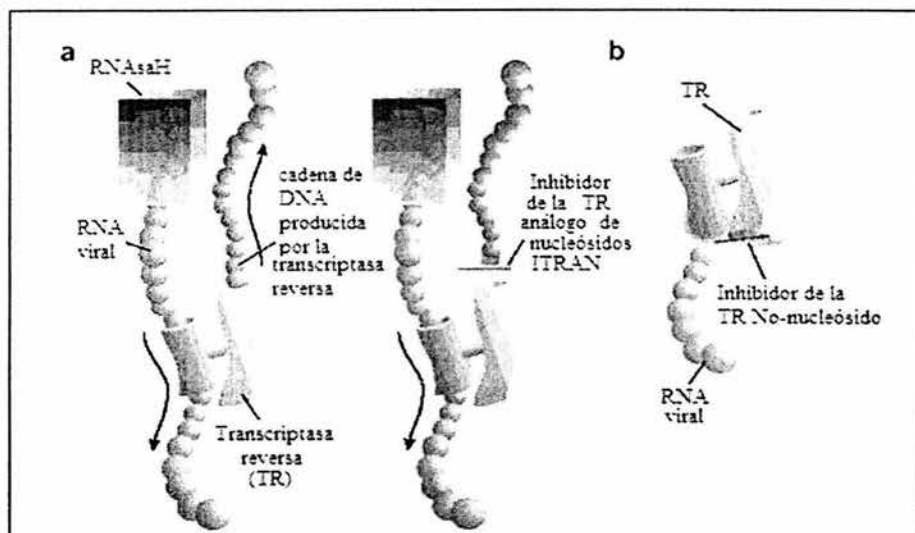


Figura 12. Mecanismo de acción de los ITRAN e ITRNN. A) El ITRAN interfiere con la replicación del VIH inhibiendo a la TR y terminando la cadena proviral. B) Los ITRNN inhiben a la enzima uniéndose al sitio activo de la enzima [Modificada de Pomerantz, 2003].

Los ITRAN que se encuentran en el mercado comercial son los siguientes:

Emtrivia-FTC/Emtricitabina (Gilead Sciences):

Los efectos secundarios más comunes producidos por este medicamento son dolor de cabeza, diarrea, náusea, salpullidos, vómito, acidosis láctica que puede ser fatal, incomodidad gástrica inusual, problemas hepáticos severos, cansancio y falta de aire [Soto, 2003, AIDSMEDES, 2004]

Epivir-3TC/Lamivudina [2,3-dideoxi-3-tiacitidina] (GlaxoSmithKline):

Presenta neuropatía periférica, pérdida de cabello, pancreatitis (común en niños con enfermedad avanzada), acidosis láctica, neutropenia y elevación de transaminasas. La principal desventaja es el desarrollo rápido de resistencia [Soto, 2003, AIDSMEDES, 2004]

Hivid-ddC/Zalcitabina [2',3'-dideoxicitosina] (Hoffman-La Roche):

Presenta neuropatía periférica, úlcera bucal, estomatitis, pancreatitis, somnolencia y acidosis láctica. No se ha aprobado su uso en niños menores de 13 años. No debe tomarse junto con 3TC que puede reducir su efectividad; ni con ddI y d4T que también causan neuropatía periférica y pancreatitis [Soto, 2003, AIDSMEDES, 2004]

Retrovir-AZT/ZDV/Zidovudina [3'-azido-2',3'-deoxitimidina] (GlaxoSmithKline):

Como efectos secundarios se presentan anemia, náusea, cefalea, letargia, inhibición de la replicación de DNA mitocondrial en humanos, mielosupresión, macrocitos, miopatía en 17% de los pacientes y cardiomiopatía raramente. No presenta neurotoxicidad. Fue el primer medicamento ARV aprobado por la FDA en 1987. Su uso durante el 2o y 3er trimestre de embarazo es seguro y efectivo. No debe combinarse con d4T ya que son antagonistas entre ellos [Soto, 2003, AIDSMEDES, 2004]

Videx-ddI/Didanosina [2',3'-dideoxiinosina] (Bristol-Myers Squibb):

Presenta neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, problemas gastrointestinales, pigmentación retiniana y neuritis óptica.

Necesita de un cuidado especial al usarse en combinación con d4T e hidroxiurea.

Su vida media intracelular es larga [Havir, 2001; Soto, 2003, AIDSMEDES, 2004]

Viread-TDF/Tenofovir (Gilead Sciences):

Raramente produce elevación de los niveles de las enzimas hepáticas y leucopenia. Presenta toxicidad túbulo intersticial [Soto, 2003, AIDSMEDES, 2004]

Zerit-d4T/Stavudina [2,3-didehidro-2,3-dideoximidina] (Bristol-Myers Squibb):

Presenta neuropatía periférica, hiperlactacidemia en combinación con ddI y 3TC, debilidad neuromuscular progresiva y lipodistrofia [Gérard, 2000; Miller, 2000, Soto, 2003, AIDSMEDES, 2004]

Ziagenavir-ABC/Abacavir (GlaxoSmithKline):

Buena penetración al SNC. Su uso puede causar reacciones de hipersensibilidad, prurito y salpullido [Soto, 2003, AIDSMEDES, 2004]

Combivir-AZT + 3TC (GlaxoSmithKline)

Trizivir-AZT+3TC+ABC (GlaxoSmithKline)

Los Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) son un grupo de ARV estructural y químicamente diferentes a los ITRAN que son generalmente utilizados en el régimen de terapia triple. Aunque su mecanismo de acción es diferente a los ITRAN, actúan previniendo la conversión del RNA viral a DNA viral inhibiendo directamente la replicación del VIH uniéndose no competitivamente a la TR (figura 12). La ventaja principal de los ITRNN en la terapia es el retardo en el uso de los IP [Stine, 2002].

Los ITRNN existentes en uso son:

Rescriptor-DLV/Delavirdina (Pfizer):

Salpullido, fiebre, conjuntivitis, mialgia, artralgia, náusea [Soto, 2003, AIDSMEDES, 2004]

Sustiva-EFV/Efavirenz (Bristol-Myers Squibb):

Somnolencia, mareo, sueño anormal e insomnio [Soto, 2003, AIDSMEDS, 2004]

Viramune-NVP/Nevirapina (Boehringer Ingelheim):

Toxicidad hepática. Es de rápida absorción con una vida media larga y con excelente penetración en los tejidos [Jackson, 2003; Soto, 2003, AIDSMEDS 2004]

En los años recientes, los tratamientos inmunológicos han sido investigados extensamente, principalmente con IL-2 e hidroxiurea, pero todavía no se presentan pruebas de beneficios clínicos. La inmunoterapia es la ayuda proporcionada al sistema inmune del paciente para combatir al virus [Mitsuyasu, 2002; AIDSMEDS, 2004]

El medicamento *Proleukin* de Chiron Corporation es una IL-2 sintética que se administra subcutánea o intravenosamente para incrementar la producción y la actividad de las células T CD4⁺, CD8⁺, B, macrófagos y NK, sin atacar directamente al virus. Los investigadores creen que Proleukin puede ayudar a los pacientes con VIH a proteger su sistema inmune dañado por el virus o a mantener el nivel de las células T y para controlar la reproducción del VIH aún sin la ayuda de los ARV. El medicamento tiene como efectos secundarios, fiebre y síntomas de influenza severa [Mitsuyasu, 2002; Paredes, 2002; AIDSMEDS, 2004]

Según algunos estudios previos, la administración de la IL-7 en simios incrementa el número de las células CD4⁺ y CD8⁺ sin la proliferación de los SIV en el suero, en los nódulos linfáticos o en el timo. La administración de IL-7 no presentó efectos secundarios alarmantes en los animales, dejando la posibilidad de producirla como una inmunoterapia, aunque no se garanticen los mismos resultados en humanos [Susman, 2003]. Otra citocina que se encuentra bajo estudio es la IL-12 [AIDSMEDS, 2004]

La compañía Bristol-Myers Squibb está investigando como un posible tratamiento ARV al Hydrea o Droxia que utiliza la hidroxiurea como sustancia activa. La hidroxiurea no ataca al virus, sino a las células T. Cuando las células T infectadas tratan de dividirse y producir nuevas partículas virales, la hidroxiurea detiene la división de las células inhibiendo a la ribonucleótido reductasa, provocando la producción reducida de dATP intracelular y la inhibición inmediata de la síntesis de DNA. La hidroxiurea es un agente quimioterapéutico con baja toxicidad que se utiliza en hematología, principalmente en melanoma, leucemia mielocítica crónica, cáncer de los ovarios, etc. Al parecer su combinación con ddI y d4T presenta problemas de pancreatitis [Havlir, 2001]. Se han observado que produce leucopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia [AIDSMEDS, 2004].

INTEGRACIÓN PROVIRAL Y LA SÍNTESIS DE *NOVO* DE RNA VIRAL

Una vez que la transcripción reversa se haya completado, el provirus tiene que moverse desde el citoplasma al núcleo. El mecanismo de traslocación no es conocido, pero se sabe que la integrasa desempeña un papel muy importante para que el provirus pueda integrarse al DNA celular [Coffin, 1997].

La integrasa del VIH-1 es una proteína de 32 kDa, compuesta por 288 aminoácidos que puede dividirse en tres dominios: extremo amino, núcleo catalítico y extremo carboxilo. El extremo amino (del residuo 1 al 50) es caracterizado por 2 cisteínas y 2 histidinas (HHCC) y se ha visto que el extremo amino se une al Zn^{2+} promoviendo la tetramerización de la integrasa *in vitro* y estimula la actividad catalítica. La parte del núcleo catalítico (del residuo 50 al 212) contiene la triada catalítica DD(35)E (D₍₆₄₎ D₍₁₁₆₎

$E_{(152)}$) necesaria para la catálisis coordinada por los iones metálicos bivalentes como Mg^{2+} y Mn^{2+} . El dominio del extremo carboxilo (residuo 212 al 288) se une al DNA en forma no específica y forma dímeros entre monómeros paralelos [Coffin, 1997; Debyser, 2002].

La integrasa se une al DNA en forma no específica haciendo posible que la enzima interactúe con el LTR 3'. Las primeras reacciones se llevan a cabo en el citoplasma de la célula infectada cuando la integrasa funciona como exonucleasa (figura 14); los nucleótidos timina y guanina (TG) que forman los pares de bases CA/TG de cada extremo 3' de las LTR son removidos por la integrasa en un proceso llamado procesamiento 3'; después de que los TG son removidos, se pega un grupo OH en cada lado; el complejo de preintegración es transportado al núcleo a través de los poros nucleares y es insertado al DNA celular. En la inserción del DNA viral se refleja una actividad de transesterificación, en donde los grupos 3'-OH en los extremos del DNA viral son utilizados para atacar a los enlaces fosfodiéster de la cadena del DNA blanco, en esta reacción de transesterificación, la energía generada por el rompimiento de los enlaces fosfodiéster del DNA celular es utilizada para la formación de las nuevas uniones entre el extremo 3' del genoma viral y el DNA celular. Tanto en el paso del procesamiento 3' como en la inserción o transferencia de cadena, la presencia de Mg^{2+} y Mn^{2+} es esencial [Grobler, 2002]. *In vivo* la mayoría de los sitios blancos potenciales para la integración se encuentran en los nucleosomas. *In vitro*, el patrón de integración en los nucleosomas del DNA celular indica que los enlaces fosfodiéster en posiciones específicas en los nucleosomas son altamente preferidos como los blancos de integración. Los sitios más recurridos por la integrasa en los nucleosomas son aquéllos en donde la hendidura que divide los enlaces fosfodiéster de las dos cadenas del DNA son más anchos. La reacción de inserción es completada cuando se remueven los dos nucleótidos impares presentes en cada extremo 5' del DNA viral por las enzimas celulares [Coffin, 1997; Zhu, 1999; Hope, 2000; Debyser, 2002; Shkriabal, 2004] (figura 14).

Una vez integrado, el provirus sirve como molde para la transcripción y para empezar a formar nuevos virus. En este sentido, el VIH puede ser considerado como una

enfermedad genética dominante adquirida. Una vez que el genoma viral se integra a las células como un provirus, éste se quedará en la célula por el resto de la vida celular, al menos que un mecanismo antiviral o un agente químico sea capaz de destruir al provirus, aunque actualmente no existe un medicamento efectivo para eliminar el provirus del VIH [Stine, 2002]

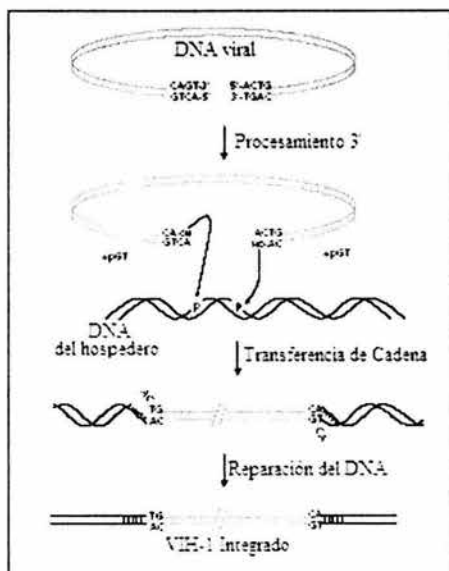


Figura 14. Reacción de Integración *in vivo* [Modificada de Debyser, 2002]

La transcripción retroviral es mediada por la Pol II de la célula hospedera. La transcripción comienza con la síntesis temprana de las proteínas reguladoras del VIH como Tat o Rev productos de los genes *tat* y *rev* respectivamente [Hoffmann, 2003].

El gen *tat* codifica para la proteína Tat que se expresa en la fase temprana del ciclo viral. Tat es requerida en la replicación del virus y en la progresión de la enfermedad. La secuencia de Tat se subdivide en diferentes regiones con base en su composición de aminoácidos, cada una de las cuales es esencial para el funcionamiento de Tat: región de activación en el extremo amino (aminoácidos 1-19), dominio rico en

cisteína (aminoácidos 20-31), región nucleica (aminoácidos 32-47), región básica (aminoácidos 48-57) y región rica en glutamina (aminoácidos 60-76). Tat regula la expresión genética viral controlando la elongación por medio de la Pol II. El LTR del VIH produce dos tipos de transcritos, un conjunto de RNA cortos no poliadenilados que terminan cerca del promotor y RNAm largos poliadenilados. Tat se encarga de elongar los RNA para producir transcritos largos. El elemento principal responsable de la activación por Tat es TAR (*trans-activation response region*). La habilidad de Tat para estimular la transcripción se basa en la unión directa de la proteína Tat al TAR del RNA. El VIH-1 contiene un elemento TAR y el VIH-2 contiene una estructura TAR duplicada en el RNA [Mavankal, 1996].

Existen algunas proteínas celulares importantes para la activación de la elongación por Tat que han sido caracterizadas bioquímicamente y purificadas. Rice y cols. (1993) fueron los primeros en demostrar que un complejo de proteínas cinasas asociadas a Tat (TAK: *Tat associated kinase*) se une fuertemente y en forma específica a Tat. Después de clonar a la subunidad CDK9 de TAK, Zhu y cols. en 1997 revelaron la homología entre TAK y pTEFb. La pTEFb se encuentra presente en los complejos tempranos de elongación y es requerida para la elongación después del avance del promotor. Algunos estudios han sugerido que TAK juega un papel crítico en la activación de Tat, primero, la transcripción dependiente del Tat puede ser inhibida por las cinasas y segundo, la sobre expresión de CDK9 mutantes en trans resulta en la inhibición de la actividad de TAK y subsecuente inhibición de la transcripción dependiente de Tat. Junto con CDK9, TAK también tiene una subunidad llamada ciclina T1. La ciclina T1 es requerida para la actividad de la cinasa CDK9. Ésta también promueve la autofosforilación del extremo carboxilo de CDK9 y controla la asociación de Tat al RNA TAR. Aunque la interacción de la ciclina T1 con Tat y TAR no es clara, se cree que no se une directamente al TAR, pero que sí interactúa con Tat. Uno de los mecanismos principales por el cual el avance del promotor y/o elongación se estimula es el incremento de fosforilación del dominio extremo carboxilo de la Pol II [García, 1997]. Durante la transactivación el extremo carboxilo de Pol II es fosforilado por diversas enzimas. La

cinasa responsable de la fosforilación del complejo de preiniciación ha sido identificada como CDK7, un componente del factor de iniciación TFIID ^[Ping, 1999; Kam, 2000] (figura 15).

El complejo de cinasa de TFIIH también es importante en la activación de Tat, tal vez estimulando la fosforilación del extremo carboxilo de la Pol II. El bloqueo de TFIIH reduce la activación de la transcripción dependiente de Tat ^[Kim, 1999; Ping, 1999].

En el avance del promotor, la polimerasa fosforilada es capaz de transcribir la región TAR y sintetizar la estructura enlazada del tallo-asa del RNA TAR para que ésta sea capaz de crear la señal para el reclutamiento de Tat por el complejo de transcripción. Se forma un complejo Tat-TAR RNA-Ciclina T1, en donde el cambio conformacional del RNA TAR con la ciclina T1 provoca la activación de CDK9 y éste a su vez hiperfosforila al extremo carboxilo y crea la forma II₀ de la RNA polimerasa, lo cual activa la elongación a través de Tat ^[Karn, 2000] (figura 15).

El gen *rev* se encuentra presente en el genoma viral para producir la proteína Rev cargada positivamente. Se cree que Rev funciona como un segundo transactivador en la replicación viral ^[Mitsuya, 1990]. Rev es una proteína de 18 kDa que promueve la exportación de RNAm parcialmente sobrelapado (4kb) o sin sobrelapamiento (9 kb) desde el núcleo hacia el citoplasma, cuando estos transcritos están unidos al elemento respuesta a Rev (RRE: *Rev response element*) de 240 nucleótidos para que pueda ocurrir la traducción. En ausencia de Rev estos RNAm se quedan en el núcleo celular ^[Iacampo, 1996]. La proteína Rev funciona como un transportador, llega al núcleo por medio de la señal de localización nuclear (SLN) que se encuentra en el dominio RRE del RNA viral. La función de la SLN de Rev es aparentemente dependiente de multimerización. La exportación nuclear se lleva a cabo por la señal de exportación nuclear rica en leucina. Este sistema requiere del factor de exportación CRM1 (proteína humana) para llevar el RNA viral del núcleo hacia el citoplasma ^[Daelemans, 2002]. La interacción de Rev con hCRM1 puede ser inhibida por el antibiótico leptomicina B ^[Coffin, 1997; Zolotukhin, 1999].

Se cree que Rev aumenta la estabilidad de los RNAm parcialmente superpuestos o sin superposiciones que contienen RRE y forman el genoma de RNA viral completo en una célula infectada [Mitsuya, 1990].

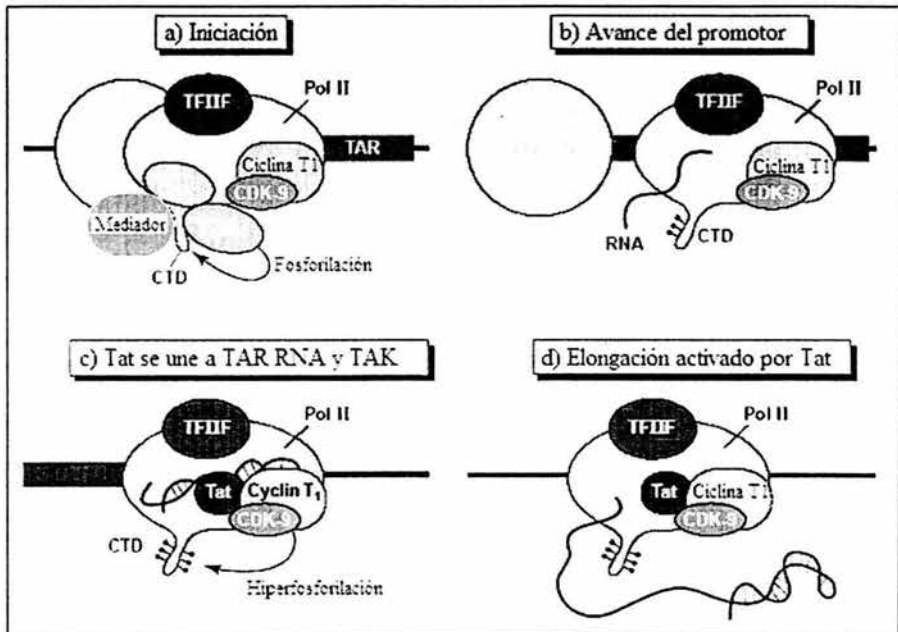


Figura 15. Modelo de activación de la Pol II por Tat y cofactores celulares. a) La Pol II es reclutada al LTR del VIH a través de las interacciones con TFIID y otros componentes y el extremo carboxilo (CTD) de la Pol II es fosforilado por CDK-7. b) La cadena de RNA correspondiente a la transcripción se caracteriza por la formación de estructuras tallo-asa y se une a la Pol II. c) Tat forma un complejo Tat-TAR RNA-Ciclina T1 y esta formación cataliza la fosforilación de CTD. d) El complejo de transcripción activado puede elongar el transcrito del VIH [Modificada de Kam, 2000].

El RNA viral transcrito adquiere el CAP en el extremo 5' y poliadenila en el extremo 3'. El RNA producido por la transcripción del provirus se sintetiza como un transcrito único que vuelve al citoplasma celular para procesarse como genoma viral cubriéndose por el núcleo viral y la cápside; y un transcrito que permanece en el núcleo celular en donde una serie de superpuestos dirigidos generan el RNAm que

posteriormente será transportado al citoplasma para la traducción de las proteínas virales necesarias para la formación de la nueva partícula viral [Greene, 1993; Coffin, 1997; NIAID, 1998].

En 2001 se reportó que el VIH afecta a los genes de las células T o CD4⁺ del sistema inmune humano. El genoma VIH integrado interrumpe los genes celulares, altera la fuente de energía mitocondrial de la célula, suprime los mecanismos de reparación del DNA de las células inmunes y en otros casos, la introducción del genoma viral puede activar genes para iniciar la muerte celular por apoptosis [Corbeil, 2001].

TRATAMIENTO

Los diferentes inhibidores de la integrasa se encuentran bajo estudio. La razón principal por la cual su desarrollo ha sido difícil y de lento progreso puede ser la falta de una integrasa propia en las células humanas [Debyser, 2002].

Un inhibidor de la integrasa, el S-1360, es una molécula pequeña sinérgica con los ITRAN, IP e ITRNN [Eron, 2002; Hoffmann, 2003]. Otros inhibidores bajo estudio son [AIDSMEDS, 2004].

Inhibidor de la integrasa.- Zintevir (AR-177)

Inhibidor de Zinc.- Disulfuro de Benzamida

Hazuda y cols. (2000) reportaron el desarrollo del ácido dicetobutanóico como un inhibidor de la integrasa. Sin embargo, los ácidos dicetobutanóicos sólo mostraron actividad anti-VIH modesta *in vitro* y propiedades químicas no favorables para desarrollarse como medicamentos. Después desarrollaron una versión modificada del ácido dicetobutanóico como naftiridina-7-carboxamida (L-870812 y L-870810) que exhibe una actividad anti-VIH potente *in vitro* [Kuritzkes, 2002].

TRADUCCIÓN, ENSAMBLAJE, LIBERACIÓN Y MADURACIÓN DE LA NUEVA PARTÍCULA VIRAL

Ya que los transcritos de RNA viral fueron transportados al citoplasma, se lleva a cabo la traducción para sintetizar las proteínas necesarias para el ensamblaje, salida y maduración de la partícula viral [Coffin, 1997].

El RNA transcrito sobrelapado es utilizado para formar proteínas Env cuando el transcrito atraviesa las membranas del retículo endoplásmico rugoso. Las proteínas Env son transportados a la superficie externa de la célula por vía secretoria para ser parte de la membrana viral. El transcrito no sobrelapado es utilizado para sintetizar las proteínas Gag y Gag-Pol en el citosol. Estas proteínas son transportadas a la membrana plasmática en donde provocan la salida de la partícula viral cuando dos copias del genoma viral son incorporadas [Coffin, 1997] (figura 16).

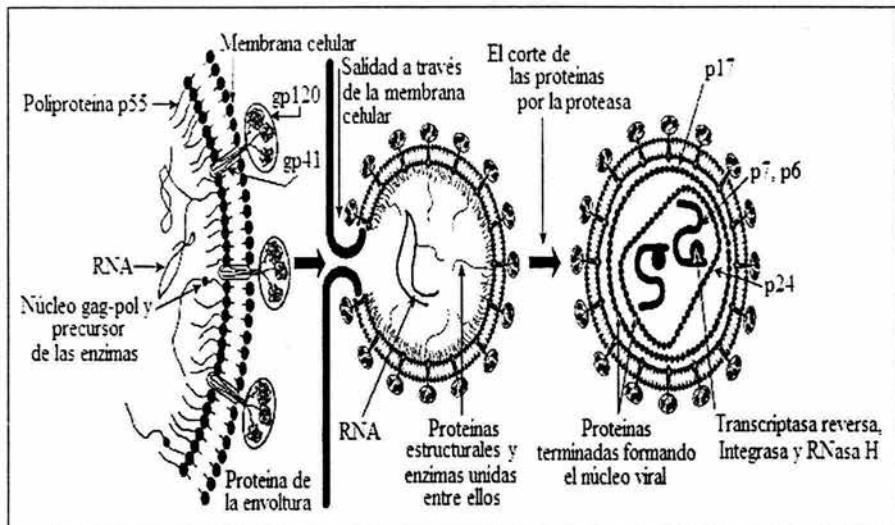


Figura 16. Ensamblaje y liberación de la nueva partícula viral [Modificada de Stine, 2002].

En esta etapa intervienen los productos de los siguientes genes:

- *gag* que codifica la proteína precursora Pr55^{gag}, que es el precursor de las proteínas p17 de la matriz, p24 de la cápside, p2 y p7 de la nucleocápside y p1 y p6 (figura 17). La Pr55^{gag} es sintetizada en el citosol.

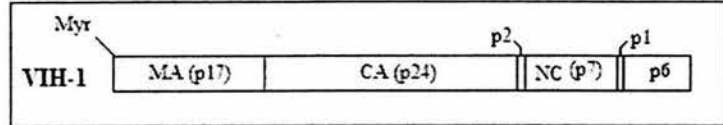


Figura 17. Organización de las proteínas Gag. Las líneas verticales representan los sitios de corte de la proteasa. Myr: miristilación en el extremo amino; MA: matriz; CA: cápside; NC: nucleocápside [Modificada de Coffin, 1997; Borsetti, 1998]

Durante la traducción se lleva a cabo el proceso de miristilación en el extremo amino de la Pr55^{gag} que incrementa su afinidad por las membranas. La miristilación comienza cuando la metionina de la secuencia Met-Gly-X-X. Ser/Thr es removida y en su lugar se une un miristato. Este proceso es requerido para la asociación a la membrana plasmática y ensamblado de la partícula viral. Cuando se previene la miristilación, las partículas virales inmaduras que están en citoplasma no pueden asociarse en forma estable a la membrana plasmática para salir, por lo que Gag se acumula dentro de la célula hospedera. En la membrana plasmática, la molécula Pr55^{gag} miristilada se auto-ensambla al virus como partícula (es análoga a la partícula retroviral inmadura) y sale de la membrana celular. Mientras la partícula viral se está liberando de la célula hospedera, la Pr55^{gag} es cortada en proteínas más pequeñas por la proteasa viral para poder formar la partícula viral madura. [Srinivasakumar, 1995; Coffin, 1997; Borsetti, 1998; Wang, 1998; Morikawa, 1999]

La proteína Gag tiene la habilidad de dirigir la formación del virus como partícula cuando Pol y Env se encuentran ausentes, por esta razón cuando Gag es disfuncional, el virus no puede disociarse de la membrana de la célula hospedera [Willis, 1991]

La p17 es una proteína que forma la matriz, responsable de la asociación membranal; dirección del ensamblaje viral; y de la interacción con la proteína gp41 para retener las proteínas codificadas por *env* durante el ensamblaje viral. La p17 también contiene la señal de localización nuclear que dirige al complejo de pre-integración del virus al núcleo de la célula infectada a través de los poros nucleares, permitiendo que el virus pueda infectar a las células indivisibles. La mayoría de las moléculas de matriz permanecen unidas en la superficie interior de la bicapa lipídica del virión, estabilizando a la partícula viral [Matthews, 1994; Wang, 1998; Hope, 2000].

La p24 de la cápside es crucial en el ensamblado de la partícula viral y en la entrada a una nueva célula hospedera. En una partícula viral madura, la cápside envuelve el núcleo que se presenta en forma cónica. La cápside tiene dos dominios principales en forma de α -hélices que están conectados por una región de unión flexible. La región carboxilo terminal de p24 cuenta con una secuencia altamente conservada llamada región principal de homología que resultó ser importante para el ensamblado y post-ensamblado del virión. El extremo amino es importante para la maduración del núcleo con forma de cono truncado [Wang, 1998].

La p7 de la nucleocápside se encuentra unida fuertemente al RNA viral. La p7 se caracteriza por tener residuos de cisteína e histidina en forma de CysX₂CysX₄HisX₄Cys (la mayoría de los residuos designados como X no se conservan en la nucleocápside) que tiene una alta afinidad por Zn²⁺ para formar los llamados "dedos de zinc". Esta afinidad puede ser disminuida o perdida si los residuos de cisteína o histidina son intercambiados por otros aminoácidos. La nucleocápside es responsable de reconocer la señal de empaquetamiento del VIH. Esta señal consiste en cuatro estructuras tallo-asa localizadas cerca del extremo 5' del RNA viral, en donde la nucleocápside se une a través de las interacciones mediadas por los dos dedos de zinc para empaquetar el RNA viral dentro de la partícula viral [Coffin, 1997; Hope, 2000; Darlix, 2002]. Los estudios han mostrado que la ausencia de p7 afecta la densidad del virión [Göttlinger, 2001].

El extremo carboxilo de p6 interviene en el proceso de liberación del virus y en la incorporación del Vpr a los viriones. Algunas deleciones de p6 han sido

asociadas con los pacientes no progresores de larga duración (LTNP: *long term no progresor*), por lo que se cree que la proteína está ligada a la patogenicidad del virus [Coffin, 1997; Hope, 2000; Göttlinger, 2001].

Las funciones de la p2 que se localiza en la unión de la cápside con la nucleocápside y de la p1 que une la nucleocápside con la p6 no son claras aún [Wang, 1998; Morikawa, 1999; Morikawa, 2000].

- *vif* codifica para la proteína Vif de 23 kDa con 192 aminoácidos que se localiza en el citoplasma en forma soluble citosólica y asociada a membrana en la parte citoplásmica de la membrana celular. Vif está altamente fosforilada en residuos de serina y treonina que se han encontrado asociados con la estructura del núcleo del VIH-1 y 2 [Bouyac, 1997]. Vif actúa en la fase tardía del ciclo viral y es requerida para el ensamblado de los viriones infecciosos. Se ha mostrado que Vif es crucial para establecer una infección *in vivo*, principalmente para la replicación del VIH en las células mononucleares de la sangre periférica, en las células T primarias y en los monocitos/macrófagos. Sin embargo, este requerimiento de Vif difiere entre las líneas celulares, por lo que han clasificado en: "permisibles" y "no permisibles" a la replicación viral con Vif [Öhagen, 2000].

Vif permite que el virus sobreviva a las defensas naturales del cuerpo humano induciendo la degradación rápida de la enzima humana apolipoproteína B APOBEC3G (CEM-15) a través de las vías dependientes de proteasomas [Xu, 2004]. Vif se asocia físicamente a la APOBEC3G e induce una rápida ubiquitinación y degradación de la enzima [Schröfelbauer, 2004]. La enzima CEM-15 tiene la función de evitar que los nuevos virus salgan de la célula hospedera, previniendo la infección de nuevas células y la diseminación del virus por todo el cuerpo [Payan, 2003; Brown, 2004]. APOBEC3G es un miembro de la familia de deaminasas de citidina APOBEC que incluye a APOBEC1, 2, 3 y a la deaminasa inducida por activación. En APOBEC3 se encuentran las APOBEC3A a la G y se localizan en el cromosoma 22 [Schröfelbauer, 2004].

- *vpu* codifica la proteína Vpu, una fosfoproteína de 16 kDa con 81 residuos de aminoácidos que se expresa en la fase tardía de la replicación viral [Varthakavi, 2003]. Es una proteína membranal con una hélice transmembranal hidrofóbica y 2 hélices

anfipáticas en el dominio citoplásmico. El dominio citoplásmico de Vpu que tiene dos sitios fosforilados altamente conservados (Serina 52 y Serina 56) es indispensable para las interacciones con CD4 e inducir la degradación del CD4. La hélice transmembranal del extremo amino, que sirve de ancla membranar, es requerida para regular la secreción viral [Ma, 2002].

Vpu tiene dos actividades biológicas principales:

- 1) Facilitar la degradación del receptor CD4 en el retículo endoplásmico de la célula infectada, atacándolo por proteólisis por la vía de ubiquitina-proteasoma [Ma, 2002; Varthakavi, 2003].
- 2) Aumentar la salida de las partículas virales desde la membrana plasmática de las células infectadas [Marassi, 1999; Ma, 2002]. Esta función se relaciona con la habilidad de Vpu para formar poros membranales de conducción catiónica [Schubert, 1999].

Ambas actividades contribuyen para aumentar la producción viral [Marassi, 1999; Ma, 2002]. Adicionalmente, se ha encontrado que Vpu interfiere en la fase temprana de la biosíntesis de MHC-I afectando la habilidad de VIH para inducir la formación de sincicios [Schubert, 1999].

- *nef* es un gen accesorio localizado en el extremo 3' del genoma viral que se empalma parcialmente al LTR de 3'. Se han observado que *nef* está ausente en algunos pacientes LTNP [Yamamoto, 2002]. Nef es una proteína reguladora multifuncional de 206 aminoácidos que se expresa abundantemente durante la infección del VIH y se localiza en la membrana plasmática, citosol, núcleo y dentro del virión, y es requerida para la virulencia óptima del VIH *in vivo* [Swigut, 2001; Greenway, 2003].

Nef regula negativamente la señalización superficial molecular incluyendo a las moléculas CD4, CD28 y MHC clase I, y afecta las vías de señalización interna. Nef interviene en las vías de señalización de TCR (interfiere con la cascada de señalización de CD3-TCR [Swigut, 2001]) y del receptor de IL-2 (IL-2R) para modular la actividad de las células T, en las vías de producción de quimiocinas de macrófagos y en las cascadas anti apoptóticas.

Estos efectos son para promover la evasión del virus del sistema inmune, extender la vida de las células infectadas por el VIH-1 a través del control de la apoptosis celular, regular la expresión de los factores celulares para la replicación viral e incrementar la infectividad viral [Greenway, 2003].

La regulación negativa de CD4 ocurre poco después de la infección viral para evitar la muerte prematura de las células infectadas. Aunque la endocitosis del receptor de CD4 es una respuesta fisiológica normal de la activación de las células T por las CPA, Nef afecta esta vía siendo la proteína conectiva entre CD4 y la maquinaria endocítica, causando la endocitosis anormal de CD4 [Greenway, 2003]. La reducción de CD4 superficial facilita la salida viral ya que previene el secuestro de la gp120 viral por el receptor CD4 [Stumptner, 2003].

Nef regula negativamente a CD28 acelerando su endocitosis. El CD28 es uno de los principales receptores coestimuladores necesarios para la activación máxima de las células T. Todavía no existe evidencia directa que muestre el significado biológico de la regulación negativa del CD28, pero se ha hipotetizado que Nef puede promover la separación de la relación existente entre las células T infectadas por VIH y CPA, lo que permitirá el traslado de las células T infectadas a la circulación facilitando la dispersión del virus en el cuerpo humano [Greenway, 2003].

Se cree que la regulación negativa de MHC-I es para evitar el ataque proveniente de las CTC [Greenway, 2003]. Nef reduce la densidad del antígeno leucocítico humano (HLA: *human leukocyte antigen*)-A y B en la superficie celular provocando que las moléculas HLA-A y B se queden en el compartimiento perinuclear para que las células infectadas puedan escapar del reconocimiento por las CTC virus específicas [Stumptner, 2003].

Para regular la apoptosis, Nef se une a la proteína supresora de tumores p53 y bloquea la apoptosis mediada por p53 para prolongar la vida de las células infectadas. Por otra parte, Nef induce la apoptosis de CTC dirigidas al virus vía expresión de CD95L (Fas) [Greenway, 2003].

Se ha demostrado que la habilidad de Nef para incrementar la infectividad viral depende del colesterol. Los estudios previos han determinado que el colesterol es esencial para la entrada y salida del VIH de la célula hospedera. Al parecer Nef incrementa la síntesis y la incorporación del colesterol al virión [Zheng, 2003].

- *vpr* codifica para la proteína Vpr de 96 aminoácidos que interviene en la replicación viral. La Vpr del VIH exhibe numerosas actividades biológicas que incluyen localización nuclear basada en la presencia de por lo menos 2 SLN, formación de canales iónicos, o por activación transcripcional del receptor de glucocorticoides, regulación de la diferenciación celular e inducción de apoptosis. La Vpr no es esencial para la replicación viral en las células T. Se cree que Vpr participa en el transporte del complejo preintegral vírico a través de la membrana nuclear, posiblemente para ayudar en la infección eficiente de VIH a las células indivisibles como monocitos/macrófagos [Mirani, 2002].

Una de las habilidades de la Vpr es su capacidad para detener a las células T CD4⁺ proliferantes en la fase G₂/M del ciclo celular. Fase en la que la expresión génica viral es óptima y Vpr puede incrementar la producción viral [Bruns, 2003].

Durante el proceso de salida, se incorporan varias proteínas de la célula hospedera en la membrana lipídica viral. La membrana viral se enriquece con algunos esfingolípidos que tienen grupos acilo saturados que forman la organización de las estructuras lipídicas y colesterol [Brown, 2000]. Estas estructuras lipídicas se encuentran en la membrana plasmática y la proteína glicosilfosfatidilinositol se incorporan a la partícula viral cuando ésta sale de la célula hospedera [Ono, 2001; Graham, 2003; Liao, 2003].

Cuando este proceso se lleva a cabo en los macrófagos derivados de monocitos en lugar de las células T, los nuevos viriones son ensamblados en las vacuolas celulares ricas en CD63, en lugar de ser ensamblados y liberados en los espacios extracelulares a través de la membrana plasmática de las células infectadas. Las vacuolas que contienen a

los virus se caracteriza por su similitud a los endosomas multivesiculares que pueden contener pequeñas vesículas internas. Se ha observado que los viriones del VIH-1 se liberan directamente a estos compartimentos y adquieren las proteínas membranales de los endosomas. Además, los macrófagos derivados de monocitos secretan los viriones al medio de cultivo cuando las vacuolas que contienen a los virus se fusionan con la membrana plasmática [Pelchen, 2003].

Al final del ciclo viral, una enzima proteasa específica es requerida para procesar los precursores de las poliproteínas Gag y Pol en los componentes del VIH maduros [Erickson, 1990].

Esta proteasa es una enzima de la familia de las proteinasas aspárticas compuesta de dos monómeros idénticos de 99 aminoácidos asociados no covalentemente. El sitio activo conserva la triada Asp-Thr-Gly en las posiciones 25-27. La enzima contiene regiones flexibles que mantienen el sustrato en el sitio activo. Este sitio activo es el blanco para la mayoría de los IP bajo investigación [Shafer, 2001]. La proteasa tiene dos funciones importantes: la primera es autocortarse para separarse de otros componentes del virus por un proceso llamado autocatálisis; y el segundo es la división de las poliproteínas Gag (p55) y Gag-Pol (p160) en las subunidades de proteínas estructurales Gag y en las enzimas del virus (TR, integrasa y proteasa), respectivamente. Si la proteasa faltase o llegara a inactivarse, se producirían viriones inmaduros incapaces de completar el ciclo reproductivo viral y por lo tanto serían partículas no infecciosas. Por esta razón, la proteasa es absolutamente esencial para la reproducción viral [Stine, 2002].

En promedio, el ciclo de vida del VIH en una célula T4 es de 1.6 días y en la sangre de aproximadamente 6 horas. El tiempo de generación del virus (el tiempo que tarda en infectar a una célula nueva hasta generar un virus nuevo) es de 2 - 6 días, durante este tiempo se producen por lo menos 10^{10} viriones por día [Richman, 2001; Stine, 2002].

TRATAMIENTO

Los inhibidores de la proteasa (IP) actúan en la etapa tardía del ciclo de vida del virus, después de que las proteínas virales fueron sintetizadas como moléculas largas. Su actividad ARV potente y selectiva en los cultivos celulares fue descubierta en 1988, pero la insolubilidad, absorción oral deficiente y el metabolismo rápido del medicamento en el hígado había retardado una investigación más profunda de los IP como agentes terapéuticos hasta 1992. Los IP están constituidas por un número pequeño de aminoácidos (no mayor de 15) que se unen al sitio activo de la proteasa e inhiben la actividad enzimática. Esta inhibición evita el corte de las proteínas largas del VIH, originando la formación de partículas virales inmaduras no infecciosas [Richman, 2001; Stine, 2002]. Sin embargo, este medicamento no es la excepción y tiene limitaciones de uso como los otros ARV, por ejemplo, los pacientes tratados con los IP durante 1 a 3 años deben detener su tratamiento por los severos efectos secundarios tóxicos o por la falla del IP en la supresión de la replicación del VIH [Clough, 1999; Valdez, 1999], y además existen VIH resistente a los 9 IP disponibles en el mercado [Swanstrom, 2000; AIDSMEDES, 2004].

Los principales efectos tóxicos generales presentes por el consumo de IP son: niveles altos de triglicéridos y colesterol asociados con enfermedad coronaria arterial, piel seca, labios partidos, pérdida del cabello corporal, disfunción sexual en los hombres, resistencia a la insulina, lipodistrofia (redistribución de la grasa que consiste en el incremento de los lípidos generalmente en la región dorsocervical, abdomen, pérdida de lípidos subcutáneos del rostro, brazos y piernas o alargamiento o reducción de mama [Carr, 1998; Lipsky, 1998; Lo, 1998; Miller, 1998; Gervasoni, 1999; Graham, 2000]), aumento de riesgo de sangrado en hemofílicos, hepatitis y osteopenia/osteoporosis [Schrooten, 2001; Soto, 2003; AIDSMEDES, 2004].

Los IP que se encuentran en el mercado son:

Agenerasa-APV/Amprenavir (GlaxoSmithKline):

A diferencia de los otros IP, producen salpullidos y desórdenes gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea, flatulencia, dolor de cabeza y fatiga ocasional [Soto, 2003; AIDSMEDES, 2004].

Crixivan-IDV/Indinavir (Merck & Co.):

Tal vez es el más utilizado de los IP aprobado por la FDA. Causa nefrolitiasis (insuficiencia renal), cefalea, astenia, visión borrosa, mareos, sabor metálico, alopecia [Soto, 2003; AIDSMEDES, 2004].

Fortovase-SQV-SGC/Saquinavir cápsula de gel suave (Hoffman-La Roche):

Una formulación de mesylato de Saquinavir con presentación en cápsula para ser más fácilmente absorbido por el cuerpo [Soto, 2003; AIDSMEDES, 2004].

Invirase-SQV-HGC/Mesylato de Saquinavir cápsula de gel duro (Hoffman-La Roche):

Primero de los IP aprobado por la FDA para ser usado en personas con enfermedad avanzada [Nightingale, 1996].

Absorción deficiente (biodisponibilidad limitada), es el menos potente de los PI aprobados y presenta problemas gastrointestinales [Soto, 2003; AIDSMEDES, 2004].

Lexiva-FPV/Fosamprenavir (Glaxo Smithkline):

No está aprobado su uso en los niños. Como efectos secundarios de corta duración se presentan salpullidos, pérdida de apetito, dolor de cabeza, malestar, diarrea, náusea y vómito. Puede causar aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos. También provoca lipodistrofia y diabetes [Soto, 2003; AIDSMEDES, 2004].

Norvir-RTV/Ritonavir (Abbott Laboratories):

El segundo IP aprobado por la FDA. Es de baja tolerancia y necesita mantenerse en temperatura fría. Presenta transaminasas elevadas, problemas gastrointestinales severos y lipodistrofia en caso de consumo por un periodo largo [Soto, 2003; AIDSMEDES, 2004].

Reyataz-ATZ/Atazanavir (Bristol-Myers Squibb):

Debe administrarse con alimentos para asegurar la absorción adecuada del medicamento a la circulación sanguínea. Puede aumentar los niveles de

bilirrubina. Causa dolor de cabeza, náusea, diarrea, molestia abdominal y salpullidos. Todavía no se conoce con exactitud si el producto puede provocar lipodistrofia como los otros IP [Soto, 2003; AIDSMEDES, 2004].

Viracept-NFV/Nelfinavir (Pfizer):

Causa diarrea y otros efectos secundarios generales de un IP [Soto, 2003; AIDSMEDES, 2004].

Kaletra-LPV Lopinavir/Ritonavir (Abbott Laboratories)

Provoca cansancio, dolor de cabeza, diarrea, náusea, vómito, problemas hepáticos, pancreatitis [AIDSMEDES, 2004].

Con el conocimiento de la eficacia clínica del uso de los IP en combinación con dos ITRAN se comenzó a utilizar la terapia con 3 medicamentos llamada HAART. Esta terapia redujo la mortalidad notablemente y mantuvo la supresión de la carga viral. Se han descubierto otras combinaciones gracias a la introducción de los ITRNN, los cuales al combinarse con dos ITRAN resultaron efectivos en la disminución de la replicación del VIH. La terapia de combinación de medicamentos funciona mejor que la mayoría de los fármacos individuales, ya que a mayor número de medicamentos utilizados capaces de detener la replicación viral, sería necesario que ocurriera un mayor número de cambios genéticos en una sola cadena de RNA del virus para hacerlo resistente [Pomerantz, 2003].

Al ser introducida, la HAART llegó con el lema de "ataca pronto y fuerte", pero debido a una serie de limitaciones, este lema ha cambiado y ahora existe una gran incertidumbre en cuanto al momento adecuado para comenzar el uso de los antirretrovirales. Existen algunas recomendaciones para empezar con el tratamiento [Pomerantz, 2003]. En la guía presentada por el CDC se recomienda el inicio de la terapia cuando los linfocitos CD4⁺ sean menores a 350/ μ L y la cuenta viral mayor de 30,000/mL por DNA ramificado (bDNA: *branched-chain DNA*) o 55,000/mL por la reacción en cadena de la polimerasa-transcripción reversa (RT-PCR: *reverse transcription polymerase chain reaction*). Cuando la cuenta de las células T CD4⁺ se encuentre entre 200-350/ μ L, se debe determinar la carga viral para tomar la decisión. Si es igual o mayor

a 55,000 copias, se recomienda administrar los ARV, así como en los pacientes que presentan manifestaciones clínicas ocasionadas por alguna infección oportunista o neoplasia o las personas que se encuentren dentro de los 6 meses de la infección primaria. Estos cambios se hicieron con el fin de retardar los efectos secundarios y la resistencia médica asociada con la terapia ARV [BHIVA, 2001; Soto, 2003].

En un principio, los cócteles de multimedicamentos trabajaban bien atacando las cadenas de VIH que no son resistentes a los medicamentos, pero ahora dan lugar a la propagación de VIH altamente resistentes que limitan las opciones de tratamiento. Algunas investigaciones han encontrado evidencias de que aproximadamente 30% de los casos de infecciones nuevas de VIH llevan formas de virus que son resistentes a uno de los 16 medicamentos empleados y aproximadamente el 10% corresponde a virus que son resistentes a dos de los medicamentos utilizados en la terapia de combinación. Es más, se han encontrado virus resistentes a los medicamentos en los individuos infectados que nunca habían sido tratados con un medicamento ARV [Stine, 2002].

Existen dos ensayos establecidos para medir la resistencia o la sensibilidad del VIH a los medicamentos ARV, uno es genotípico y el otro es fenotípico. Ambos se encuentran disponibles comercialmente. Para la prueba de la resistencia genotípica se cuenta con VIH-1 TrueGene (Visible Genetics), ViroSeq (Applied Biosystems), ViroGene (LabCorp/Virco), GenoSure (LabCorp), etc. y para la prueba de resistencia fenotípica se pueden encontrar Antivirogram (Virco), PhenoSense (ViroLogic) y Phenoscript (VIRalliance). La determinación de las cepas resistentes a un medicamento específico puede ser muy útil en el establecimiento de los cambios en la terapia. Debido a la variedad de mutaciones resulta necesario establecer una lista de las mutaciones relacionadas a resistencia a los medicamentos llamado “análisis genotípico”, pero hay que tomar en cuenta que la misma cepa de VIH puede volverse resistente a otro medicamento al mismo tiempo debido a la resistencia cruzada. La prueba genotípica es realizada mediante la secuenciación directa del genoma amplificado del VIH o a través de técnicas de hibridación específica con oligonucleótidos de los mutantes o de otros

tipos. El grado de resistencia puede ser determinado añadiendo el medicamento sugerido a un cultivo del VIH del análisis genotípico y determinando la habilidad del VIH para reproducirse, este ensayo de cultivo virus-medicamento se llama “análisis fenotípico”. Esta prueba es utilizada para determinar si el virus resistente no ha producido una resistencia cruzada. Los resultados se expresan en IC₅₀ (50% de la concentración inhibitoria), la concentración del medicamento requerido para inhibir la replicación viral al 50%. Pero debido al elemento tiempo (de 2 a 5 semanas) y al costo, esta prueba no está disponible para todos los pacientes y generalmente sólo se realiza la prueba genotípica, la cual es más rápida y económica en comparación con el análisis fenotípico. En general, las pruebas de resistencia no pueden predecir cual de los medicamentos servirán y cuales no, por ésto, los expertos dicen que la decisión de cambiar los regímenes debe ser basada en el incremento de la cuenta viral. El principal problema para ambos métodos es la necesidad de una cantidad mínima de virus para llevar a cabo la prueba, requiriéndose una cuenta viral mayor a 500-1000 copias/mL [Shafer, 2001; Hoffmann, 2003].

Además de la resistencia del VIH generada hacia los medicamentos, existen algunas otras razones por las cuales el seguimiento de una terapia combinada es un problema:

1a.- Duración: la terapia cóctel generalmente consiste en tomar una alta cantidad de tabletas por día (el régimen con el menor número de tabletas es de 8, con indinavir y combivir, los otros utilizan dosis más frecuentes e incluyen el uso de ritonavir, saquinavir y combivir con 14 tabletas o 24 al utilizar saquinavir con ddI o d4T [Bartlett, 2003]), lo que necesita de un planeamiento riguroso que puede llegar a cansar a cualquier persona. Algunos fármacos se deben tomar con el estómago vacío pudiendo llegar a causar una irritación estomacal severa. Muchas veces los pacientes tienen que detener el tratamiento después de 26 semanas por la intolerancia gastrointestinal, lo que puede llevar la cuenta viral de indetectable hasta 98,600 copias/mL y la cuenta de las células T4 de 307 a 227/mm³ en tres semanas [Stine, 2002].

2a.- Seguimiento de la prescripción, observancia o adherencia: la edad, grupo poblacional, sexo, nivel educativo, estado socioeconómico y la historia de alcoholismo o

de drogas no son factores que puedan predecir con seguridad el seguimiento del tratamiento. La observancia es describir que tan bien sigue el paciente la prescripción ARV en el tiempo planeado y no deja pasar ninguna dosis, ya que dejar de tomar unas cuantas puede provocar la resistencia del VIH y problemas peores que la infección inicial. Utilizando la misma terapia, los pacientes que no se apegan al tratamiento son 3.87 veces más susceptibles a morir que los individuos que si siguen el tratamiento con constancia [Garcia, 2002]. El no-apego puede deberse al olvido momentáneo, horario de ingesta que interfiere con el sueño, reuniones, comidas, otras ocupaciones que obstaculizan la ingesta, viajes y desplazamientos, uso de alcohol y drogas, dificultad en la ingesta (número y tamaño de los medicamentos), desequilibrio psicológico, entre otras [Soto, 2003].

3a.- Costo: el SIDA es una enfermedad preferentemente de pobres y la mayoría de los infectados del mundo casi nunca puede conseguir la primera dosis del IP o del cóctel contra el SIDA, ya que el costo que implican estos medicamentos es muy alto [Stine, 2002].

4a.- Efectos secundarios: debido a la necesidad urgente de disponibilidad de los medicamentos, sólo se ha contado con un periodo corto para ser debidamente estudiados antes de ser aprobados, por lo que muchas de las interacciones de los medicamentos están todavía bajo investigación, provocando dificultades para tomar decisiones de cómo y cuándo usar estos medicamentos [Stine, 2002].

Por las razones citadas anteriormente se han producido fallas en el tratamiento ARV y ha sido necesario diseñar las terapias de salvación, terapias utilizadas para sustituir los medicamentos que se han estado utilizando y continuar con la supresión de la reproducción viral. Actualmente en América se ha observado que un 30 a 50% de los tratamientos son terapias de salvación. Y con el lema "mientras más, mejor" han desarrollado el Mega-HAART y Giga-HAART como terapias de salvación [Battegay, 1999; Hoffmann, 2003].

Una alternativa para la erradicación del virus puede ser el uso de la terapia génica, empleada para inducir a un estado pseudo-latente a las células productoras del virus, transformando el VIH en un virus de vida larga pero manejable. El modelo introduce sólo 2 nuevos parámetros, la inhibición del VIH y la producción del VIH de replicación condicionada (VIH-1rc) y ambos pueden ser controlados y diseñados experimentalmente. El vector VIH-1rc contiene solo los elementos *cis* y no los *trans* que se necesitan para el empaquetamiento viral, y en su lugar contiene genes antivirales que inhiben las funciones del VIH. La meta de esta terapia génica no es inhibir al VIH, sino prevenir la progresión de la enfermedad reduciendo el número del virus para que las personas se mantengan asintomáticas. Para la replicación del VIH-1rc es necesario que existan los VIH-1, ya que la terapia se basa en la producción del parásito (VIH-1rc) a partir del parásito (VIH-1). Los análisis han demostrado que la terapia génica con el VIH-1rc puede reducir el número de VIH-1 de manera indefinida en comparación al uso de HAART [Weinberger, 2003].

Otra técnica de tratamiento en desarrollo implica el uso de moléculas de RNA. Los RNA terapéuticos más importantes pueden dividirse en inhibidores de genes, modificadores de genes, inhibidores de proteínas y RNA inmunoestimulantes. De ellos, actualmente se investigan los inhibidores de genes e inhibidores de proteínas como tratamientos contra el VIH. Los inhibidores de genes llamados RNA antisentido, reconocen los transcritos blanco al formar pares de bases secuencia dependientes con ellos. Se cree que esta formación de moléculas dúplex provoca la degradación o la inhibición de la traducción del RNA blanco. Este método requiere de la presencia de un considerable exceso de los RNA antisentido [Sullenger, 2002].

El descubrimiento de que algunos RNA pueden llevar a cabo la catálisis, ha permitido el desarrollo de las llamadas ribozimas trans-cortantes. Estas ribozimas se unen al RNA a través de las interacciones de pares de bases, cortan el RNA blanco, liberan el producto cortado y la ribozima se recicla para que pueda repetir el proceso múltiples veces. En el caso del VIH, se obtienen los linfocitos CD4⁺ o los precursores hematopoyéticos CD34⁺ de los pacientes infectados, en esas células se introducen

vectores retrovirales que contienen ribozimas anti-VIH, y se aplican al paciente. En un principio, la respuesta del tratamiento en el paciente es persistente con una buena tolerancia, pero después de 1 año de haberse aplicado, la detección de estas células modificadas disminuye considerablemente [Sullenger, 2002].

Muchos RNA pequeños pueden doblarse en estructuras tridimensionales que les permiten unirse a la proteína blanco con alta afinidad y especificidad. El VIH usa la región responsable de la transactivación (TAR) y el elemento de respuesta Rev (RRE) para reclutar las proteínas Tat y Rev y controlar la expresión de los genes (figura 13). Esta expresión de Tat y Rev pueden inhibirse competitivamente al utilizar los RNA TAR y RRE de atracción (*decoy*) en las células T CD4⁺ [Sullenger, 2002].

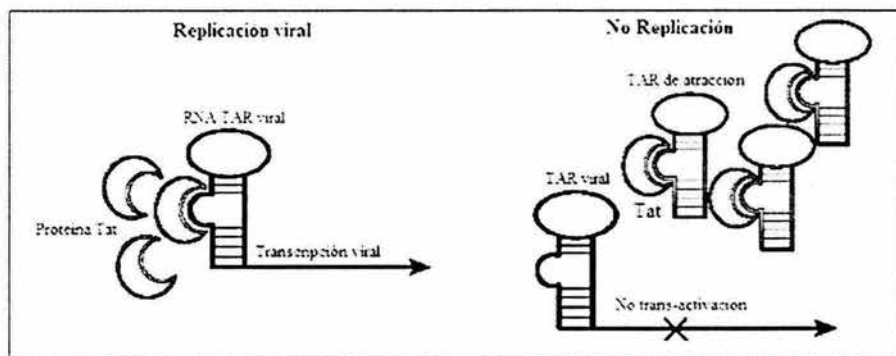


Figura 13. Inhibición del VIH mediado por TAR de atracción [Modificada de Sullenger, 2002].

El uso de RNA de interferencia (RNAi) o el RNA de silenciamiento es otro método que se encuentra bajo investigación. En ellos un RNA de doble cadena induce la degradación del RNAm homólogo-dependiente. El RNAi es producido por la RNasa III, la cual genera un RNA de doble cadena de 21-23 nucleótidos llamado RNA pequeño de interferencia (siRNA: *small interfering RNA*) [Renner, 2002; Park, 2003]. El siRNA promueve la degradación de los RNAm con la secuencia específica del complejo de endonucleasa y silencia a los genes. Sin embargo, en las células que se dividen, el silenciamiento sólo dura 3 a 7 días ya que el siRNA se diluye con la división celular. Los blancos de los

siRNA incluyen los genes para CD4, LTR o los genes *gag*, *rev*, *vif*, *nef* y TAR y se ha observado una disminución de la carga viral aproximadamente unas 20-50 veces [Resh, 2002]. En la investigación con los macrófagos y el VIH-1 se ha encontrado que los siRNA para CCR5 y p24 reducen la infección del VIH [Song, 2003].

La dimerización de los RNA virales es mediada por el sitio de iniciación de la dimerización (DIS: *dimerization initiation site*), localizado entre PBS y SD (*major splice donor site*). La presencia de la secuencia autocomplementaria en DIS sugiere que la dimerización ocurre a través de interacciones intermoleculares simétricas entre estas secuencias autocomplementarias que forman el complejo de asa besante (*kissing-loop*), la cual probablemente se convierte en un dúplex extendido por medio de los mecanismos de transesterificación. La dimerización de los RNA está siendo el blanco de los nuevo objetivo de los ARV. El blanco principal es el DIS, la cual atacando el complejo de asa besante y el duplex extendido, y buscando a los anticuerpos que se unan al DIS tratan de impedir la formación de los dímeros y consecuentemente la transcripción reversa y la generación de los VIH resistentes a los medicamentos [Paillart, 2004].

CAPÍTULO 3



FASES DE LA ENFERMEDAD



CONCEPTO DE LA ENFERMEDAD CAUSADA POR VIH

En los años ochenta cuando los ojos del hombre se percataron del VIH/SIDA, el diagnóstico del SIDA fue asociado a una muerte rápida, y fue denominado "enfermedad" a mediados de los años 80 y definido como tal ^[Payan, 2001].

En México han existido varias normas en donde se habla sobre el tratamiento de los fluidos biológicos, así como para determinar las formas de prevención y control del VIH/SIDA. Estas en un principio fueron denominadas Normas Técnicas, por ejemplo, el 22 de mayo 1986 apareció la Norma Técnica para la disposición de la sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos, a la que el 22 de enero de 1988 se le da el nombre de Norma Técnica No. 277. El 7 de julio de 1986 se determina la Norma Técnica No. 23, sobre la vigilancia epidemiológica para las enfermedades transmisibles; y la Norma Técnica No. 25, referente a notificación inmediata y el procedimiento en la información para los casos sospechosos o comprobados del SIDA. Este mismo año se publica la Norma Técnica No. 31, para la prevención y control de las enfermedades de la transmisión sexual. Estas Normas Técnicas fueron cambiadas a Normas Oficiales. El 18 de julio de 1994 se publicó en el Diario Oficial, la norma oficial mexicana NOM-003-SSA2-1993 para la disposición de la sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos y en 1995 la NOM-010-SSA2-1993 para la prevención y control de la infección por VIH ^[Uribe, 2000]. Estas son las Normas Oficiales que rigen en México.

Según la NOM-010-SSA2-1993, se considera como persona infectada por el VIH o seropositiva, aquélla que presente dos resultados de pruebas de tamizaje de anticuerpos positivos y una prueba suplementaria positiva, incluyendo pacientes asintomáticos que nieguen factores de riesgo. No se considera a la persona como infectada, si sólo una de las pruebas de tamizaje realizadas resultó positiva o tiene dos resultados de pruebas de tamizaje positivas con pruebas suplementarias negativas. En el caso de presentar dos resultados de pruebas de tamizaje positivos, pero la prueba suplementaria es indeterminada, deberá considerarse como posible infectado y así se informará, recomendándose repetir el diagnóstico de laboratorio (pruebas de tamizaje y suplementaria) tres meses después ^[NOM-010-SSA2-1993].

Se considerará que una persona es un "caso de SIDA", cuando presenta neumonía por *Pneumocystis carinii*; candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar; infección diseminada por *Micobacterium kansasii* o complejo *Micobacterium avium intracelulare* (en un sitio distinto o en asociación a pulmón, piel o nódulo linfático hiliar o cervical); infección por el virus de herpes simple, causante de úlcera mucocutánea de más de un mes de duración o bronquitis, esofagitis o neumonitis que afecte a personas mayores de un mes de edad; infección por citomegalovirus de un órgano interno, que no sea el hígado, bazo o ganglios linfáticos, en pacientes con más de un mes de edad; toxoplasmosis cerebral en pacientes mayores de un mes de edad; criptosporidiosis con diarrea, de más de un mes de duración; estrongiloidosis extraintestinal; leucoencefalopatía multifocal progresiva; sarcoma de Kaposi en pacientes menores de 60 años; linfoma primario cerebral en pacientes menores de 60 años; hiperplasia pulmonar linfoide o neumonitis intersticial linfoide en menores de 13 años; y criptococosis extrapulmonar. O uno o más de los siguientes diagnósticos comprobados por microscopía o cultivo: sarcoma de Kaposi a cualquier edad; linfoma primario cerebral a cualquier edad; linfoma no Hodgkin de células B o fenotipo inmunológico no determinado de los linfocitos pequeños no hendidos (tipo Burkitt o no Burkitt), o sarcoma inmunoblástico (linfoma de células grandes), linfoma histiocítico difuso, linfoma indiferenciado, sarcoma de células reticulares o linfoma de alto grado de malignidad; complejo demencial o

encefalopatía por VIH; síndrome de desgaste; tuberculosis pulmonar y extrapulmonar; diseminación extrapulmonar por *Micobacterium avium* o *Micobacterium kansasii*; infección extrapulmonar o diseminada por micobacterias de otras especies que no sea lepra; histoplasmosis extrapulmonar o diseminada; isosporidiasis con diarrea de más de un mes de duración; coccidioidomicosis diseminada; septicemia por salmonella no tifoidéica recurrente; dos o más infecciones bacterianas en los dos años anteriores, en menores de 13 años que no tengan predisposición: septicemia, neumonía, artritis, meningitis o absceso visceral o cavitario (excluyendo otitis media o abscesos superficiales de piel o mucosas), causadas por legionella, haemophilus, estreptococo (incluyendo neumococo) o alguna otra bacteria piógena; episodios recurrentes de neumonía bacteriana; y cáncer cervicouterino invasivo [NOM-010-SSA2-1993].

De acuerdo con la clasificación del CDC, los casos pediátricos menores de 18 meses se clasifican según datos clínicos y de laboratorio, como: infección indeterminada (clase P0); infección asintomática (clase P1); e infección sintomática (clase P2), de acuerdo con los siguientes criterios: [NOM-010-SSA2-1993]

- Clase P0 Infección indeterminada.- niños menores de 18 meses de edad, sin evidencia definitiva de infección por VIH/SIDA, pero nacidos de madre VIH positiva.
- Clase P1 Infección asintomática (seropositivos)
 - Subclase A: función inmunológica normal
 - Subclase B: función inmunológica anormal
 - Subclase C: función inmunológica no probada
- Clase P2 Infección sintomática
 - Subclase A.- hallazgos no específicos como: pérdida de peso, diarrea y fiebre de más de un mes de evolución, adenopatías, hepatoesplenomegalia y aumento de tamaño de parótidas.
 - Subclase B.- enfermedad neurológica progresiva con disminución del perímetro cefálico, signos piramidales, disminución o aumento del tono muscular, hipotrofia muscular, retraso del desarrollo psicomotor, pérdida de habilidades adquiridas y crisis convulsivas.

- ☞ Subclase C. - neumonitis intersticial linfoidea.
- ☞ Subclase D.- enfermedad infecciosa secundaria:
 - Categoría D1: infecciones secundarias causadas por *Cryptosporidium*, *Criptococo*, *Salmonella*, *Toxoplasma*, *Histoplasma*, citomegalovirus y PNP.
 - Categoría D2: infecciones bacterianas recurrentes como neumonía, septicemia, otitis media e infección de vías urinarias.
 - Categoría D3: otras infecciones secundarias específicas incluyendo candidiasis mucocutánea, tuberculosis, estomatitis herpética e infección por Herpes zoster.
- ☞ Subclase E.- cánceres secundarios:
 - Categoría E1: cáncer secundario específico, Sarcoma de Kaposi.
 - Categoría E2: otros cánceres posiblemente secundarios a la infección por VIH (Linfoma no Hodgkin y linfoma primario intracraneano).
 - Subclase F: otras enfermedades relacionadas a la infección por VIH (hepatitis, cardiomiopatía, nefropatía, trombocitopenia y enfermedad dermatológica).

A estas definiciones del VIH/SIDA según la NOM-010-SSA2-1993 se puede anexar la definición según el CDC para tener información completa. Según CDC un individuo adulto o adolescente mayor de 13 años con VIH/SIDA es la persona con menos de 200 linfocitos T CD4⁺/μL o menos de 14% de linfocitos T CD4⁺ del total de los linfocitos. Para satisfacer la definición dada para los niños menores de 13 años es la presencia de anticuerpos IgG maternos y la presencia de VIH en la sangre o en tejido, evidencia de una inmunodeficiencia adquirida humoral o de una o más infecciones oportunistas asociadas con SIDA y de otros síntomas mencionados en la definición del SIDA en la NOM ^[NOM-010-SSA2-1993].

El curso de la infección en un paciente varía sustancialmente. En un extremo existen personas que muestran sólo una pequeña evidencia de progresión (pérdida de las células T4) aun 10 - 20 años después de la infección (aproximadamente el 3%) y en otro

extremo de progresiones rápidas o muertes en menos de 2 - 3 años. En general, los adultos infectados con VIH experimentan una variedad de condiciones categorizadas en cuatro fases: infección aguda, asintomática, sintomática crónica y SIDA [Stine, 2002].

FASE PRIMARIA O INFECCIÓN AGUDA

El 90% de las personas que presentan síntomas en la fase primaria o infección aguda generalmente lo desarrolla 1-4 semanas después de la infección inicial o la exposición viral. En esta fase, 75% de los individuos infectados sólo desarrollan síntomas limitados o leves, similares a la influenza o la mononucleosis, que constituyen al llamado síndrome retroviral agudo [Hecht, 2002]. Los principales síntomas son: fiebre alta (80%), malestar generalizado (68%), infecciones orales por levaduras (85%), pérdida de peso de más de 2.5 Kg (86%), inflamación de la garganta, dolor de cabeza y nódulos linfáticos inflamados. Algunos también presentan erupciones, vómito, diarrea, náusea, dolor abdominal, fatiga, escalofríos, fotofobia y tos seca. Los síntomas están presentes por lo general de 7 a 10 días, raramente más de 14 y desaparecen espontáneamente; sin embargo, algunos síntomas tienden a permanecer por más tiempo, por ejemplo, la úlcera genital (27 días) y la fatiga (19 días) [Quinn, 1997; Kahn, 1998; Daar, 2001; Hecht, 2002].

La fase de infección aguda se encuentra marcada por niveles altos de la producción del VIH, por lo que grandes cantidades del virus se encuentran dispersas por todo el cuerpo provocando una viremia plasmática, especialmente en los tejidos linfoides como: nódulos linfáticos, bazo, amígdalas y adenoides, en donde permanece latente durante un promedio de 44 meses [Baltimore, 1995; NIAID, 1998; Finzi, 1999; Simon, 2002]. El VIH-1 también se encuentra en el SNC durante todas las etapas de la infección y se manifiesta en forma de diferentes enfermedades neurológicas en la etapa avanzada del SIDA. Se ha

observado que las complicaciones del SNC generalmente responden bien a la terapia ARV, pero las terapias periféricas no aseguran el control del tratamiento en el SNC, pudiendo provocar que el SNC sea un reservorio de virus resistentes surgidos de un tratamiento inadecuado. Esto sugiere que el SNC sea un reservorio del virus diseñado anatómicamente [Haas, 2000].

En esta etapa los VIH también infectan a los monocitos y a los macrófagos [Kahn, 1998]. Los pacientes tienen un nivel de replicación viral aproximado de $10^5 - 10^8$ copias de RNA viral /ml junto con una respuesta inmune de los anticuerpos variable [Quinn, 1997; Hecht, 2002]. El nivel de los CTC dirigidos contra los virus se encuentra aumentado durante la infección aguda y se mantiene estable durante el periodo asintomático, mientras que el número de las células T CD4⁺ decae 20-40% [Ganberg, 2000]. Esta viremia y antigenemia del VIH ocurridas antes de la seroconversión pueden ser detectadas en el plasma en las dos semanas posteriores a la infección usando los métodos de diagnóstico molecular, en donde se fabrican copias sintéticas de las proteínas virales [Daar, 2001]. La proteína que se cuantifica en esta etapa es generalmente la p24, la proteína que se encuentra en niveles altos en la etapa primaria. También se utiliza la carga viral para el diagnóstico [Kahn, 1998; NIAID, 1998; Hecht, 2002].

En esta fase de la infección, los anticuerpos que neutralizan el VIH no son cuantificables. Este periodo de replicación viral alta con ausencia de los anticuerpos detectables se llama "periodo de ventana de infección antes de la seroconversión". Durante este periodo, los pacientes son altamente contagiosos, ya que la carga viral en las secreciones puede ser particularmente alta, sugiriéndose que el 56-92% de las infecciones son transmitidas durante este periodo [Quinn, 1997].

FASE ASINTOMÁTICA

Después de la enfermedad aguda, un adulto infectado puede mantenerse libre de síntomas por 6 meses a 10 años o más en la fase asintomática aparentando ser una persona normal saludable capaz de realizar todas sus actividades diarias [O'Brien, 1998]. Pero el 90% de los pacientes experimenta alguna forma de deterioro inmunológico dentro de los 5 años posteriores [Fauci, 1988; Baltimore, 1995]. En esta etapa, antes denominada como un periodo clínicamente latente, los niveles del VIH cuantificables en la sangre son bajos, aunque continúa replicándose y destruyendo a las células T4 [Edgington, 1993].

Debido al largo periodo asintomático, la idea de la latencia biológica fue sostenida por muchos científicos, pero esta hipótesis fue corregida por algunos investigadores como Antony Fauci del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID: *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) quien manifestó que no existe un estado real de latencia biológica. En sus estudios muestra que desde el tiempo de la infección, la replicación se mantiene rápida y continua, por lo que cada día, más de 1 millón o billón de células T4 son infectadas, muertas y reemplazadas, hasta que llega un momento en el cual el sistema inmune falla y se manifiesta como enfermedad [Citado en Edgington, 1993]. El VIH generalmente se retiene en los nódulos linfáticos que se encuentran por todo el cuerpo conectados por vasos, por lo que existe una mayor carga viral en ellos y en las células dendríticas foliculares que en la sangre. Conforme pasa el tiempo, llega un momento en el cual la red de las células dendríticas foliculares se disuelve y la arquitectura del nódulo linfático se colapsa dejando salir el VIH en grandes cantidades al sistema circulatorio e incrementando la carga viral periférica. También muchas células T4 de los órganos linfoides son probablemente activadas por el incremento de las secreciones de algunas citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-6 llevando a las células sanas a ser más vulnerables al virus [NIAID, 1998].

Aunque la enfermedad no se pueda curar todavía, la mayoría de los epidemiólogos piensan que el conocimiento temprano sobre dónde y en qué cantidad se

está moviendo el virus en la población es esencial para disminuir la dispersión de la enfermedad. Las pruebas de detección se utilizan para monitorear la pandemia, para determinar cuantas personas se encuentran infectadas, cuantas se están infectando en un determinado periodo y su localización, para determinar el impacto de los esfuerzos en la prevención y disminución de la dispersión del VIH, para promover el cambio del medio, para proveer los cuidados médicos, y también si es necesario para suministrar un punto de partida de la notificación y educación, así como la protección del abasto en banco de sangre [Stine, 2002].

PRUEBAS DE DETECCIÓN

Después del periodo de ventana, se puede determinar la seropositividad del paciente por medio de las diferentes pruebas disponibles para la detección del VIH. La mayoría de las pruebas de detección del VIH se basa en la presencia de los anticuerpos formados contra el virus en la sangre o en otros fluidos corporales. Algunas son altamente sensibles y específicas. Estas pruebas son:

- ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas o *enzyme-linked immunoabsorbent assay*).- Es una prueba inmunológica indirecta, desarrollada en 1985, que detecta la presencia de los anticuerpos en el suero del paciente por la formación de un complejo con el antígeno dado. La aplicación primaria de ELISA era el seguimiento de las recomendaciones de la FDA para detectar unidades contaminadas por VIH-1 en los bancos de sangre. La detección de VIH-2 comenzó en junio de 1992 pero el CDC no sugiere esta prueba como rutinaria [MMWR, 1992]. Este método es económico, altamente reproducible y con la posibilidad de obtener los resultados rápidamente.

Se utiliza un sistema de soporte sólido en donde se encuentran adheridos los antígenos del virus. El suero a probarse se separa de la sangre obtenida, generalmente

del brazo del paciente, se diluye y se aplica al sistema de soporte sólido. Se agregan los anticuerpos anti IgG humanas unidos a unas enzimas. Estas enzimas producirán color al agregar los sustratos de las enzimas cuando exista la presencia de los anticuerpos contra el VIH. Una prueba de ELISA requiere de 2.5 a 4 horas para llevarse a cabo. La prueba, se basa en asumir que todas las personas infectadas por VIH producirán anticuerpos contra el virus, aunque no existen en personas que se encuentran en periodo de ventana y dan resultados falsos negativos en las pruebas. Las personas producen anticuerpos en niveles detectables 6 o más semanas después de la infección. Existen tendencias a presentar falsos positivos cuando alguien tiene enfermedades hepáticas, ha recibido una transfusión sanguínea o gamma globulinas dentro de las 6 semanas anteriores a la prueba o ha tenido mucho hijos, trasplante de órganos, enfermedades reumatológicas, malaria, hepatitis alcohólica, desórdenes autoinmunes, cáncer, infección aguda por citomegalovirus o infección por un virus de DNA, UDI o vacunación contra influenza o hepatitis B (tal vez debido a la respuesta temprana del IgM no específica), entre otras ^[Mac Kenzie, 1991]. Esto es debido a que en estos casos existe la producción de anticuerpos HLA que reaccionan con algunos equipos de ELISA y/o transferencia tipo Western, o estos equipos de ELISA y transferencia tipo Western pueden estar contaminados con los antígenos HLA dando resultados falsos positivos ^[Johnson, 1996]. Otras razones por las cuales se obtienen resultados falsos positivos son la posibilidad de producir anticuerpos que pueden causar una reacción cruzada con los antígenos del VIH, así como los errores de laboratorio o errores de preparación de los reactivos utilizados ^[Stine, 2002].

La prueba de ELISA debido a su objetivo original de detectar la sangre contaminada se desarrolló con una sensibilidad alta, pero con falta de especificidad, un problema grave al ser utilizada en los pacientes (puede causar desórdenes emocionales). La sensibilidad de una prueba es la capacidad de la prueba para identificar todas las muestras positivas, y la especificidad es la capacidad de identificar todas las muestras negativas. Para evitar los resultados falsos positivos, el CDC recomendó que los sueros fueran probados en forma duplicada, si los dos resultados son negativos, el suero se considera negativo; si uno de ellos es positivo, el

siero se prueba a través de la prueba confirmatoria (generalmente transferencia tipo Western); con la prueba confirmatoria positiva, el suero se considera positivo. Algunas veces se puede obtener un resultado inconcluso, lo que significa que el resultado no es positivo ni negativo. Este resultado puede deberse a factores no relacionados o relacionados con el VIH porque no existe un número de anticuerpos suficiente para ser detectado. Si se obtiene un resultado inconcluso, se toma una muestra nueva después de un tiempo dado ^[Stine, 2002].

- Transferencia tipo Western (inmunoelctrotransferencia) ^[Stine, 2002].- También es una prueba indirecta como la prueba de ELISA, por detectar los anticuerpos formados contra el VIH y no en sí el virus. Esta es una prueba confirmatoria para determinar la infección por el VIH, pero no es 100% sensible ni específica, de hecho es más específico pero menos sensible que ELISA por lo que no se utiliza como prueba rutinaria.

En esta prueba se utilizan proteínas individuales del VIH que reaccionan con los anticuerpos contra el VIH que se encuentran en el suero de la persona. Las células de leucemia humana en donde el VIH es cultivado, se lisan; la mezcla de los componentes celulares y virales es separada; las proteínas virales se colocan en un gel de poliacrilamida; y se hace pasar por el gel una corriente eléctrica para separar las proteínas virales (electroforesis) en donde las proteínas de menor tamaño se mueven rápidamente a través del gel separándose de las proteínas de mayor tamaño en diferentes sitios del gel, formándose bandas entre ellas que son identificadas de acuerdo a las distancias que han recorrido en el gel; las proteínas o las bandas de antígenos se transfieren a un filtro de nitrocelulosa que se corta en tiras de aproximadamente 5mm de ancho; se aplica el suero humano diluido en ellas directamente, y se trata de la misma forma que en ELISA. A diferencia de la prueba de ELISA que solo determina la presencia o la ausencia de los anticuerpos, la transferencia tipo Western identifica contra que antígenos están dirigidos los anticuerpos.

Las desventajas de esta prueba son los reactivos, el tiempo que toma en llevarse a cabo de 12 a 24 horas, el costo y la interpretación de los resultados no estandarizada.

La transferencia tipo Western también puede presentar resultados indeterminados o inconclusos cuando el individuo se encuentra en periodo de ventana o en personas no infectadas que presenten una reacción cruzada a autoanticuerpos.

- Pruebas de saliva y orina.- A finales de 1994 había por lo menos 9 pruebas de rutina y 4 pruebas confirmatorias disponibles en el mercado para detectar anticuerpos usando el suero. Pero tomando en cuenta que los anticuerpos están presentes en todos los fluidos corporales incluyendo la orina y la saliva, se desarrollaron pruebas usando estos fluidos que son más fáciles de recolectar por métodos no invasivos, y ser menos peligrosos, más económicos y particularmente útiles en las naciones en vías de desarrollo en donde la refrigeración y los equipos estériles son limitados. En 1994 en Estados Unidos, una prueba que utiliza la saliva, el OraSure fue aprobada por la FDA, pero el permiso para comercializarse libremente fue liberado hasta 1996 [Brodie, 1997]. Antes de esta fecha, las personas positivas con OraSure tenían que hacer una prueba confirmatoria utilizando la sangre, pero actualmente la prueba de rutina y confirmatoria puede llevarse a cabo por medio de OraSure, lo que resulta en un método más económico y rápido comparado con las pruebas que utilizan la sangre. Otra ventaja que tiene el uso de esta prueba es su aplicación en los pacientes que tienen fobia a las agujas.

Otra prueba rápida para detección de VIH, OraQuick® (OraSure Technologies, Inc., Bethlehem, Pennsylvania) que utiliza la saliva, fue aprobada por la FDA en noviembre del 2002. Es una prueba simple y rápida que provee resultados sobre el VIH en 20 minutos. Se puede mantener a temperatura ambiente y no requiere de equipo especial, pero requiere de la confirmación por la transferencia tipo Western o inmunofluorescencia [MMWR, 2003].

En el año de 1996 la prueba de orina llamada Sentinel (Seradyn) fue aprobada por la FDA como prueba primaria y en 1998 fue aprobada la prueba de la

transferencia tipo Western en Orina como prueba confirmatoria, aunque es menos sensible y específica que las pruebas de sangre ^[Brodie, 1997].

- **Inmunofluorescencia:** esta prueba utiliza la preparación de anticuerpos marcados con compuestos fluorescentes como el isotiocianato de fluoresceína para detectar a los antígenos o anticuerpos. En la prueba de inmunofluorescencia directa, los anticuerpos fluorescentes detectan antígenos específicos en el cultivo; y en la prueba indirecta, los anticuerpos específicos del suero se unen a los antígenos que se encuentra sobre el soporte de vidrio. Una muestra del suero diluido se agrega sobre el soporte con antígenos del VIH; se incuba para permitir la reacción antígeno-anticuerpo; se lava para quitar el exceso de suero y otros componentes; se agrega el anticuerpo antihumano marcado y se incuba para que se lleve a cabo la reacción; se lava y se seca; y se observa con microscopio de fluorescencia. La prueba indirecta se utiliza en muchos laboratorios como una prueba confirmatoria ya que la sensibilidad y la especificidad son parecidas a la transferencia western, pero con métodos más simples y rápidos (90 minutos) que el método de la transferencia western y con pocos resultados indeterminados. A finales del año 1992, la prueba fue aprobada por la FDA para ser comercializada.

La carga viral.- La carga viral indica la cantidad de la actividad del VIH. Mide la cantidad de RNA del VIH en la sangre, en donde, mientras más alto sea este número significa que existen más VIH y que los pacientes pronto pueden volverse enfermos. Una carga viral mayor de 30,000-50,000 copias de RNA/ml de plasma se relaciona con pronóstico malo y menor de 5,000 copias/ml con un mejor pronóstico. Un decremento de la carga viral hasta 0.5 log puede interpretarse como que los antirretrovirales están funcionando adecuadamente (un 0.5 log es una diferencia de 3 veces, por ejemplo, 60,000 a 20,000 es 0.5 log de diferencia) ^[Goldschmidt, 1997].

Hasta el año de 1996, los métodos utilizados para obtener la carga viral necesitaban de una labor intensa, muy costosa y con técnicas difíciles de reproducir; sin

embargo, actualmente existen varias técnicas que miden el RNA viral más económica y fácilmente. Existen 3 métodos principales: PCR (*polymerase chain reaction*), RT-PCR y bDNA. La diferencia entre ellos es el nivel de detección y el rango lineal cuantificable y reproducible. Los ensayos son:

- PCR (Reacción en cadena de la polimerasa por Roche/Abott): esta es una prueba directa, ya que detecta la presencia del VIH a través de la localización del genoma del virus que se encuentra en todas las etapas de la infección, desde el principio al fin. El virus puede presentarse como DNA libre o integrado en las células o como moléculas de DNA defectuosas. Este DNA puede ser multiplicado por medio de PCR en cantidades suficientemente grandes para ser cuantificables. Debido a que este método mide el DNA proviral y no requiere la presencia de anticuerpos, puede detectar a los individuos VIH positivos que se encuentran en periodo de ventana o en infecciones perinatales o postnatales donde es difícil la determinación de seropositividad debido a la presencia de los anticuerpos IgG maternos que persiste en los niños hasta los 18 meses de edad aproximadamente. La importancia de la detección de la infección por VIH en los neonatos es para poder suministrar un tratamiento adecuado con la menor toxicidad posible ^[Guide to Clinical Preventive Service, 2001].

La prueba de PCR también ha sido utilizada para probar las vacunas, ya que estos sujetos serán anticuerpos VIH positivos, pero hay que descubrir si son realmente VIH infectados.

- Prueba de monitoreo de VIH Amplicor (Sistema Molecular de Roche): esta prueba de multipasos incluye la preparación del espécimen, RT-PCR y la detección no radioactiva. A la muestra de plasma (200µL) lisada se le adiciona isopropanol para precipitar sólo el RNA viral. La prueba es reproducible y puede detectar altos niveles de RNA viral en los pacientes de infección aguda y niveles suprimidos que se presentan en la seroconversión. La PCR sólo puede detectar la presencia del virus, pero la RT-PCR puede determinar si el virus está replicándose en el cuerpo humano teniendo una infección activa.

• bDNA (DNA ramificado por Bayer/Chiron): Este método fue diseñado en 1989. Los ácidos nucleicos pueden ser detectados directamente en las muestras clínicas por medio de la amplificación de señales. Esta amplificación ocurre cuando los bDNA se unen al RNA viral e incorporan muchas moléculas de fosfato alcalino al RNA viral formando el complejo de RNA viral-bDNA-fosfato alcalino que se exponen al dioxetano y se tratan con una enzima de luminiscencia; la existencia de luminiscencia significa la presencia del RNA viral y puede medirse por un luminómetro [Hom, 1989; Dewar, 1994].

- Equipos de prueba rápida del VIH: En general solo necesitan de 10 a 30 minutos para tener los resultados e indicar la presencia o la ausencia de los anticuerpos. Existen por lo menos 30 diferentes pruebas rápidas del VIH en el mercado mundial. El Sistema de diagnóstico de uso único es la única prueba rápida aprobada por la FDA con una sensibilidad de 99.9% y una especificidad de 99.6%, las cuales son comparables con ELISA. La diferencia principal reside en el péptido o antígeno recombinante que usa para ser unido a los anticuerpos. Estas pruebas son recomendadas a la población que tiene una alta prevalencia de casos de VIH pero baja probabilidad de que los pacientes regresen a recoger sus resultados, en situación de parto y en exposición ocupacional principalmente [Brodie, 1997].

Otras pruebas llamadas HEMA-STRIP y SERO-STRIP son usadas en más de 20 países. Estos equipos ya contienen todos los reactivos en un tubo que tiene una tira con antígenos en donde se aplica la sangre entera, fluido oral o suero para llevar a cabo la reacción antígeno-anticuerpo, la reacción se tarda 10 minutos, no requiere de reactivos adicionales y contiene un reactivo control.

Los estuches de la prueba controlada por consumidores (popularmente conocidos como "estuches de la prueba domiciliaria o del hogar") se autorizaron por primera vez en 1996. Estos sistemas se llaman "Confide", fabricado por *Direct Access Diagnostics*, subsidiarios de *Johnson & Johnson* y "Home access" de la corporación *Home Access Health Care*. El procedimiento de las pruebas incluye pincharse un dedo con un dispositivo especial; colocar las gotas de sangre en una tarjeta

especialmente tratada; y enviar la tarjeta para que sea probada en un laboratorio autorizado. Los resultados se encuentran disponibles en 7 días. A los clientes se les da un número de identificación que se utiliza al recibir los resultados de la prueba por teléfono. Cada consumidor puede hablar con un consejero antes de tomar la prueba, mientras espera el resultado y/o cuando llame por el resultado [Brodie, 1997; Divisiones para la prevención del VIH/SIDA, 1998]

Aún con todos estos tipos de pruebas muchas personas evitan hacerse las pruebas por miedo a los resultados o porque piensan que no están en riesgo.

FASE SINTOMÁTICA CRÓNICA

Esta fase puede durar desde 1 mes hasta años antes del diagnóstico del SIDA. Durante esta fase, la replicación viral continúa, la cuenta de las células T4 disminuye notablemente y el individuo presenta una variedad de síntomas como fiebre, pérdida de peso, malestar, dolor, fatiga, diarrea, sudoración nocturna, pérdida de apetito, malestar abdominal, dolor de cabeza y linfadenopatía en el cuello, axila y en las áreas de la ingle que persisten por meses sin ningún otro signo (linfadenopatía persistente generalizada). Los pacientes con cuenta de las células T4 igual o menor de $200/\mu\text{L}$ de sangre generalmente desarrollan lesiones orales u otras infecciones fúngicas, bacterianas y/o virales [Stine, 2002]

En la etapa final de esta fase, la red de células dendríticas foliculares se encuentra destruida y la cuenta viral en la circulación sanguínea es alta [Baltimore, 1995]. La duración de estos síntomas varía, pero es común que los tengan por varios meses. Aproximadamente

el 30% de los individuos que no se someten a la terapia ARV desarrollan infecciones asociadas al SIDA dentro de los 5 años posteriores a la infección [Stine, 2002].

Se cree que la infección de las células T4 en sí no puede causar el SIDA ya que no existe una destrucción suficiente de las células T4, por ésto se piensa que existe una infección importante en los monocitos y en los macrófagos. Los macrófagos juegan un papel muy importante en el esparcimiento del VIH en el cuerpo. Primero, el VIH entra a los macrófagos y se dispersa de macrófago a macrófago antes de que el sistema inmune sea alertado; después, los macrófagos viajan al cerebro, pulmones, medula ósea y en varios órganos inmunes llevando con ellos al VIH. El cerebro y los fluidos cerebroespinales, sitios especialmente protegidos en donde la barrera hematoencefálica y los fenómenos químicos normalmente detienen sustancias foráneas que desean entrar al cerebro y a los fluidos cerebroespinales, son infectados con la ayuda de los monocitos infectados por el VIH que pueden pasar estas barreras [NIAID, 1998].

Los síntomas se presentan generalmente cuando el cuerpo humano pierde a sus células T4. Existen muchas suposiciones del por qué existe una pérdida tan colosal de estas células, aquí se presentan algunas:

- Saturamiento de los sitios del receptor CD4.- Existen evidencias que el VIH ataca a los sitios del receptor CD4 con las proteínas de la envoltura viral. La primera es la unión del VIH vía la gp160; y la segunda se da cuando el VIH libera su gp120 que puede unirse activamente a las células CD4. Cuando las gp120 libres se unen a los receptores de las células T4 sanas, éstas pierden sus funciones inmunes y pueden ser blanco del ataque del sistema inmune para ser destruidas aunque no estén infectadas. Este evento depende del nivel de síntesis, secreción y esparcimiento de gp120 [Sunila, 1997; NIAID, 1998].
- Superantígenos.- Los superantígenos son antígenos bacterianos o virales capaces de interactuar con un número grande de células T4. A diferencia de los antígenos convencionales, los cuales usualmente despiertan una respuesta de menos de uno a un millón (0.01%) de las células T4, un superantígeno puede interactuar con 5 - 30% de

las células T4. Esta interacción puede llevar a la activación, proliferación, pérdida de funcionamiento y destrucción de las células [NIAID, 1998].

- Mecanismos autoinmunes.- En el cuerpo humano existen algunos componentes muy semejantes a gp120 que pueden despertar la respuesta de los anticuerpos después de que la gp120 haya sido reconocida como extraña [Stine, 2002].
- Formación de sincicios [NIAID, 1998].
- Apoptosis [NIAID, 1998; Gamberg, 2000].
- Transportación celular del VIH por medio de los macrófagos o las CPA hasta las células no infectadas [NIAID, 1998].
- Otros factores.- Se cree que existen tiempos diferentes en los que otros factores afectan a las células T4. Por ejemplo, tres nuevos virus de herpes humano-6, 7 y 8 pueden ser factores para estimular la deficiencia inmune, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr pueden estar asociados con el aumento de la expresión del VIH [Stine, 2002].

FASE AVANZADA DE LA ENFERMEDAD: SIDA

Después de que la replicación viral continua, llega un momento en el que el balance de la replicación viral vs. la reproducción de las células T4 falla, produciendo una inmunodeficiencia severa y el SIDA [Baltimore, 1995].

El tiempo transcurrido desde la fase sintomática del VIH hasta el SIDA puede ser diverso, lo que depende de la susceptibilidad genética del individuo y de sus respuestas a las intervenciones médicas. Los datos indican que aún después de 10 años de la infección, aproximadamente el 5-10% de los individuos infectados por VIH no han desarrollado el

SIDA. Otros pacientes que no han sufrido la infección a pesar de las múltiples exposiciones al VIH, están bajo investigación para encontrar el sistema de inmunidad protectora que tienen en contra del virus [Pinto, 1995]. Los LTNP son definidos como las personas que están vivas 10 o más años después de haberse diagnosticado como VIH positivos, con seroconversión documentada en muestras de suero, ausencia de los síntomas y cuenta de células T4 normales o estables (por lo menos 600 células T4/ ml de sangre) sin el uso de una terapia ARV [Cao, 1995; Buchbinder, 1999].

A diferencia de los LTNP, existen personas (15-20%) que desarrollan SIDA en un promedio de 2.5 años. El tiempo más corto que se ha observado para el desarrollo del SIDA ha sido de 28 semanas a partir del momento de la infección [Uribe, 1999].

Entre los LTNP existen muchas cosas en común, por ejemplo:

- Actividad fuerte y persistente de los linfocitos citotóxicos dirigida a varias proteínas del VIH, por ejemplo, específica contra Env [Cao, 1995; Pinto, 1995; Gamberg, 2000].
- Nivel alto de anticuerpos contra las proteínas del VIH [Cao, 1995; Schonning, 1998].
- Producción de IL-10 e INF γ .- La IL-10 e INF γ son citocinas que inhibe la replicación del VIH. Los que son heterocigotos y homocigotos para el alelo *IL10-5'-592A (IL10-5'A)* son más susceptibles a desarrollar el SIDA, ya que los individuos con esta mutación producen un nivel disminuido de IL-10. [Shin, 2000; O'Brien, 2004].

Los individuos infectados por el VIH que poseen un alelo *INFG-179T* progresan más rápidamente al SIDA. Este alelo mutado es inducible por el factor de necrosis tumoral alfa para incrementar la transcripción de INF γ y provocar la pérdida de las células T CD4⁺ por apoptosis [O'Brien, 2004; Winkler, 2004].

- Mutaciones en los genes que codifican para los co-receptores del VIH.
- Mutaciones en genes que interfieren con la producción de las quimiocinas naturales específicas de los co-receptores CCR5 y CXCR4.
- Diferentes variaciones genéticas en HLA.- Algunos cambios se consideran protectores y otros como aceleradores del SIDA. Los alelos asociados con el progreso rápido del SIDA son: A23, A29, B22, B *35Px, B37, B49 y Cw16. Los alelos

asociados con el progreso lento del SIDA son: A3, Bw4, B14, B17, B27, B51, B57, Cw8, Cw14 y DR13. La máxima heterocigocidad en HLA I-A, B y C fue asociada con progresión lenta y los homocigotos en uno o más loci con progresión rápida [Carrington, 1999; Keet, 1999; Gamberg, 2000; Flores, 2001; Trachtenberg, 2001; O'Brien, 2004; Winkler, 2004]

Cuando no existe ninguno de estos factores favorables contra el VIH/SIDA y el sistema inmune se encuentra destruido, un gran número de parásitos (virus, bacteria, hongos y protozoarios) que no causaban enfermedad en las personas con un sistema inmune intacto, comienzan a dañar el cuerpo humano volviéndose patógenos. En el caso del SIDA, los pacientes raramente tienen una sola infección, sino una mezcla de infecciones oportunistas [Hughes, 1994].

Las principales infecciones oportunistas ligadas al VIH/SIDA son:

- Enfermedades micóticas
 - ☞ Histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*)
 - ☞ Candidiasis (*Candida albicans*)
 - ☞ Neumonía por *Pneumocystis carinii*
 - ☞ Criptococosis (*Cryptococcus neoformans*)

- Enfermedades virales
 - ☞ citomegalovirus
 - ☞ Virus de herpes simple 1 y 2
 - ☞ Herpes por el virus de herpes Zoster

- Enfermedades protozoarias.
 - ☞ Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)
 - ☞ Criptosporidiosis (*Cryptosporidium*)
 - ☞ Isosporiasis (*Isospora belli*)

- Enfermedades bacterianas.
 - ↻ *Mycobacterium avium intracellulare*
 - ↻ Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

- Cáncer.
 - ↻ Sarcoma de Kaposi
 - ↻ Linfoma
 - ↻ Leucoencefalopatía multifocal progresiva

- Enfermedades neuronales.
 - ↻ Neuropatía periférica

Además de las infecciones oportunistas causadas por otros agentes, el mismo VIH causa manifestaciones neurológicas en el sistema nervioso como: complejo demencial del SIDA, encefalitis aguda, meningitis aséptica, mielopatía vacuolar, polineuropatía inflamatoria con desmielinización, radiculopatía, mononeuropatía y neuropatía sensorial distal. Entre ellas la encefalitis aguda generalmente se presenta durante la fase temprana de la enfermedad; en la fase tardía, en más de la mitad de los pacientes se presenta complejo demencial del SIDA, así como linfoma primario de SNC; la meningitis aséptica puede presentarse durante todas las etapas de la enfermedad. Los síntomas tempranos son: olvido, pérdida de memoria reciente, pérdida de concentración y lentitud al pensar, inadaptación social, falla al habla, pérdida del balance (inhabilidad de caminar derecho), deterioro de la escritura y falla de funciones motoras ^[Newton, 1995].

Entre los casos de SIDA pediátricos, más de 90% son recién nacidos o infantes quienes recibieron el VIH de sus madres VIH positivas. Para los que se han infectado durante la gestación, los síntomas clínicos generalmente se desarrollan dentro de los 6 meses después del nacimiento. El curso clínico de una progresión rápida de la enfermedad en infantes puede ser marcado por linfadenopatía persistente, candidiasis oral crónica o recurrente, diarrea persistente, hepatoesplenomegalia, y neumonía crónica

(neumonitis intersticial). Las infecciones bacterianas y las septicemias son comunes y pueden ser dañinas. Menos de 25% de los niños con SIDA expresan un tipo de infección oportunista, al igual que el sarcoma de Kaposi en 4%. Los niños menores experimentan retardo en el desarrollo y función motora pobre. Los niños mayores experimentan problemas del habla y percepción. Actualmente los niños que se infectaron cuando eran fetos pueden vivir de 5 hasta 15 años usando la terapia ARV y tratamiento contra las infecciones oportunistas [Stine, 2002].



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES



El SIDA, descubierto hace tres décadas, es la pandemia más devastadora de nuestro tiempo. Esta enfermedad se llevó la vida de aproximadamente 25 millones de personas y según las estimaciones de la OMS, actualmente 42 millones de personas están infectadas por el VIH, el virus que sin un tratamiento adecuado puede matar a 90% de sus víctimas ^[O'Brien, 2004].

El VIH es un retrovirus que cuenta con una nucleocápside en donde se encuentra duplicado el RNA viral, una cápside, una matriz y una envoltura en donde están las proteínas gp120 y gp41 que sirven para hacer el primer contacto con la célula hospedera y para llevar a cabo la fusión con la membrana celular. Además de las diferentes proteínas que forman las cubiertas del virus y permiten la unión con la célula hospedera, el genoma viral codifica para tres enzimas esenciales para su replicación: la transcriptasa reversa, la proteasa y la integrasa. Todas estas proteínas se requieren para llevar a cabo el ciclo viral ^[Coffin, 1997; Chan, 1997; Shkriabai, 2004].

El ciclo viral, que aún no se entiende al 100%, puede dividirse en varias etapas:

- Entrada del VIH al cuerpo humano
- Fusión con la célula huésped
- Entrada del genoma viral a la célula huésped
 - Transcripción Reversa
- Integración proviral y síntesis de *nov*o de RNA viral
- Traducción, Ensamblado, liberación y maduración de las partículas virales nuevas

Actualmente, es posible inhibir cada una de estas etapas del ciclo viral con el uso de los diferentes antirretrovirales. De las tres enzimas que intervienen en la replicación viral, sólo las dos primeras han sido explotadas ampliamente como blancos terapéuticos.

Con el uso de los inhibidores de la transcriptasa reversa y de la proteasa, se han formado esquemas de tratamiento HAART que consiste en la combinación de tres medicamentos, dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos y un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósidos o dos inhibidores de la transcriptasa reversa y un inhibidor de la proteasa ^[Shkriabai, 2004].

Las rutas potenciales de transmisión del VIH son conocidas, y la determinación de la eficiencia de la transmisión ha sido derivada de los estudios clínicos y epidemiológicos. Existen tres modos principales de transmisión del VIH: transmisión sexual, transmisión sanguínea y transmisión vertical, de las cuales, la transmisión sexual continúa siendo la principal forma de transmisión del VIH ^[Galvin, 2004].

La infección por el VIH se puede prevenir evitando tener contacto directo con el virus, sin embargo, los estudios muestran que aún después de haber tenido contacto con el virus, la infección puede evitarse cuando se administra una respuesta inmediata de antirretrovirales. Este es el tipo de prevención que se utiliza posterior a una exposición ocupacional o para disminuir la posibilidad de una transmisión vertical.

El virus que ha podido entrar al cuerpo humano, encuentra a las células hospederas que tienen la molécula CD4⁺ y a los co-receptores necesarios, sean éstas las células dendríticas, de Langerhans, T CD4⁺ o macrófagos. Aunque el SIDA no es considerado como una enfermedad genética, la heterogeneidad en la epidemia es parcialmente determinada por variantes en genes que moderan la replicación viral e inmunidad. No todas las personas expuestas al VIH resultan infectadas, y en las que son infectadas, el tiempo de progresión al SIDA varía, de modo que los progresores rápidos desarrollan el SIDA de 1 a 5 años posteriores a la infección, mientras que los progresores lentos pueden durar hasta 20 años sin la enfermedad. Los individuos infectados presentan diferentes respuestas humoral, innata y celular, así como diferentes respuestas al tratamiento antirretroviral. La búsqueda de genes de restricción del SIDA en el genoma humano ha llevado al descubrimiento de varios alelos que intervienen en el progreso y en

el retardo del avance del SIDA, disminuyendo o aumentando la expresión de algunos co-receptores (por ejemplo, *CCR5Δ32*) o de los ligandos naturales de los co-receptores (por ejemplo, *CCL5In1.1c*), o dependiendo del polimorfismo del HLA (por ejemplo, *HLA B*27*) [O'Brien, 2004].

El virus que ha podido sobrevivir los ataques del tratamiento en cada una de las etapas del ciclo, puede salir de la célula hospedera, madurar e infectar a otra célula no infectada. Todas las proteínas requeridas para terminar el ciclo viral son codificadas por los 9 genes presentes en el genoma viral. De estos 9 genes, *gag*, *pol*, *env* son estructurales, *rev* y *tat* son reguladores y *nef*, *vif*, *vpr* y *vpu* son accesorios. Por medio de las investigaciones se ha descubierto que el virus puede reproducirse aunque faltase alguno de esos genes, sin embargo, la ausencia de dicho gen alteraría a estructura o la patogenicidad del virus.

El número de virus que ha terminado su ciclo en un individuo infectado data en millones. Estos virus al reproducirse constantemente provocan el colapso del sistema inmune del individuo y finalmente el SIDA. El SIDA se extendió por el mundo a tal velocidad que cada nación tuvo la necesidad de formular normas para definirla como enfermedad y poder de alguna manera prevenir su dispersión. México no fue la excepción al imponer la NOM-010-SSA2-1993 para la prevención y control de la infección por VIH.

Conforme avance el conocimiento sobre el VIH/SIDA, se podrá prevenir y tratar mejor la infección y mientras más rápidamente se sepa sobre el estado de infección del individuo, se podrá proporcionar un tratamiento eficaz y en el momento adecuado, así como evitar transmisiones futuras. Por esto el diagnóstico de la seropositividad de cada individuo es de gran importancia y por consiguiente la eficacia y sensibilidad de cada método de diagnóstico empleado. En nuestros tiempos, además de las pruebas de ELISA, transferencia tipo Western, RT-PCR y PCR que utilizan la sangre como muestra, existen pruebas como OraSure y Sentinel que permiten examinar la seropositividad del paciente

por medio de la saliva u orina. También se han desarrollado estuches para la prueba domiciliaria o del hogar. Todos estos métodos han facilitado el diagnóstico, agilizado el tiempo, puesto la prueba al alcance, además de permitir el uso de otros fluidos corporales de más fácil obtención que no sea la sangre. Dentro de las diferentes pruebas mencionadas, algunas sirven para determinar la presencia de los anticuerpos formados contra las proteínas del VIH, y otras para detectar el genoma viral. La ventaja que proporciona las pruebas directas como el PCR y RT-PCR es la detección de la existencia del virus y la determinación de la reproducción del virus en el cuerpo humano [Brodie, 1997; MMWR, 2003]

Existen considerables progresos en el desarrollo de esquemas de tratamiento para el SIDA, sin embargo, aun cuando existen 16 antirretrovirales disponibles en el mercado, éstos no son 100% efectivos, ya que son tóxicos y no pueden destruir el virus que se encuentra dentro de los tejidos que le sirven de reservorio. Actualmente, los medicamentos más fuertes que se utilizan para retardar el progreso al SIDA sólo están siendo ampliamente distribuidos en los países en vías de desarrollo que más los necesitan. La obtención de una vacuna ha sido otro tema de discusión y de desarrollo para combatir el VIH, sin embargo, la diversidad del VIH, así como su alta tasa de mutación, han servido de barrera para producir una vacuna eficiente y segura [O'Brien, 2004].

La continua emergencia de variantes resistentes a los tratamientos existentes y los problemas de toxicidad llevan a la búsqueda de nuevos fármacos o medicamentos de salvación contra el VIH. El primer medicamento de salvación que salió al mercado es el inhibidor de fusión, que ataca a la gp41, para que esta proteína no sufra un cambio conformacional que le permita fusionarse con la membrana celular del hospedero. Dentro de este grupo de fármacos también se encuentran los inhibidores de co-receptores y de la integrasa, así como el desarrollo de terapias con RNA antisentido, ribozimas, RNA de atracción de TAR y RRE, y siRNA. A pesar de los resultados no satisfactorios obtenidos en la investigación de las vacunas, los científicos no han paralizado el desarrollo de la

vacuna contra el VIH. Con los nuevos tratamientos y vacunas, los científicos tienen la esperanza de erradicar la enfermedad algún día [Shkriabai, 2004].

México no ha sido la excepción y en nuestro país también se investiga sobre el VIH/SIDA. En el apéndice III se incluyen algunos de los trabajos publicados realizados en México. Estos se han realizado en diferentes centros de investigación y se han enfocado principalmente a los aspectos epidemiológicos, el curso clínico de la enfermedad, desarrollo de métodos diagnósticos, la acción de los fármacos y a algunos de los aspectos moleculares básicos de la infección y ciclo de vira del VIH.

Por otra parte, actualmente podemos contar con una amplia gama de información sobre el VIH/SIDA en los libros, en los periódicos, en los medios de difusión, en las organizaciones nacionales e internacionales relacionadas con la enfermedad, y en la INTERNET. En todos ellos encontramos desde información básica en donde se menciona la estructura biológica del VIH hasta datos complejos como la función de algunas proteínas humanas que intervienen durante el ataque por el VIH en forma detallada. Esta cantidad de información que se presenta es tanta que muchas veces podría provocar que la persona se cansara antes de obtener el conocimiento que deseaba.

En este trabajo se presentó una revisión extensa, resumida y actualizada sobre el VIH/SIDA, desde los datos epidemiológicos hasta la última etapa de la enfermedad, para facilitar el acceso a la información relacionado con el VIH a los estudiantes del área biológica. El trabajo enfatiza cada uno de los puntos en donde existe la probabilidad de detener el ciclo viral, y de esta manera obstaculizar la infección. En cada uno de los puntos de detención pudimos observar que los medios de interrupción son relativamente fáciles teóricamente, pero que en la vida real existen algunas barreras como la toxicidad, el precio, la falta de seguimiento del tratamiento, entre otros.

Mediante las estadísticas sobre la dispersión del VIH/SIDA en el mundo y en México lo podemos visualizar como una enfermedad que empezó con algunos casos en

los hombres homosexuales, y que actualmente es una pandemia de grandes proporciones que claramente se sitúa como una de las enfermedades más destructivas en la historia humana. A este virus no le interesa nada excepto su replicación. Sin embargo, los estudios epidemiológicos muestran que el número de los individuos que viven con el VIH/SIDA, la prevalencia de la enfermedad, el número de casos nuevos y el número de las defunciones no ha sufrido cambios grandes, dándonos a entender que los programas de prevención y tratamiento funcionan.

Mientras sigue presentándose el número de los casos nuevos de VIH/SIDA, junto a él se desarrolla uno de los problemas más graves entre las personas respecto al VIH/SIDA: la ignorancia. No conocer las vías de transmisión, la biología del virus, el síndrome de inmunodeficiencia y el tema en general, ha llevado a tratar a los individuos VIH positivos con estigma y discriminación. Este hecho ha permitido que el SIDA no solo constituya un conflicto de salud pública, sino, que esté relacionado íntimamente con problemas como el racismo, homofobia, sexismo y religión, y por lo tanto con aspectos políticos, económicos, sociales y culturales.

Todos estos aspectos han reclamado la necesidad de un cambio, principalmente en la actitud de cada individuo y en la forma de vivir de cada uno para reconocer que la lucha contra el VIH/SIDA no sólo es contra el virus, sino, es tratar de tener una visión clara en la responsabilidad de nuestros actos con nosotros mismos y con otros. Y con estos pensamientos en nuestras mentes, tal vez sea posible esperar la cura y aceptar el diagnóstico de la infección del VIH no como una sentencia de muerte, sino como una infección viral controlable.



BIBLIOGRAFÍA



Abdala N., Stephens P., Griffith B., Heimer R.: Survival of HIV-1 in syringes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20:73-80.

AEGIS: So little time: an AIDS history. *AEGIS* 2001.
<http://www.aegis.com>

Aichelburg A., Pett S., Cooper D.: AIDS: Understanding HIV transmission. *Encyclopedia of Life Sciences Nature Publishing Group* 2002. 1-6.
www.els.net

AIDSMEDS: Drugs for HIV & AIDS. 2004.
<http://www.aidsmeds.com/List.htm>

Anderson J., Mac Gowan R., Jones T., Barker P.: Needle hygiene and sources of needles for injection drug users: Data from a national survey. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18 Suppl 1:S147-148.

Anzala A., Ball T., Rostron T., O'Brien S., Plummer F., *et al.*: CCR2-64I allele and genotype association with delayed AIDS progression in African women. University of Nairobi Collaboration for HIV Research. *Lancet* 1998; 351:1632-1633.

Arellano L.: La unción a distancia: la iglesia católica frente al SIDA. *Letra S* 1999; 39.
<http://www.jornada.unam.mx/1999/oct99/991008/ls-iglesia.html>

Bagasra O., Farzadegan H., Seshamma T., Oakes J., Saah A., *et al.*: Detection of HIV-1 proviral DNA in sperm from HIV-1-infected men. *AIDS* 1994; 8:1669-1674.

Balter M.: Chemokine mutation slows progression. *Science* 1998; 279:327.

Baltimore D.: Lessons from people with nonprogressive HIV infection *N Engl J Med* 1995; 332:259-260.

Baltimore D., Heilman C.: HIV vaccines: Prospects and challenges. *Sci Am* 1998; 279:98-103.

Baron S., Poast J., Cloyd M.: Why is HIV rarely transmitted by oral secretions? Saliva can disrupt orally shed, infected leukocytes. *Arch Intern Med* 1999; 159:303-310.

Barré-Sinoussi F., Chermann J., Rey F., Nugeyre M., Chamaret S., *et al.*: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:868-871.

Bartlett J., Moore R.: Improving HIV therapy. *Sci Am Exclusive Online Issue* 2003; 7:28-37.

Battegay M., Harr T., Sponagel L.: Salvage treatment against human immunodeficiency virus. *Ann Med* 1999; 31:253-260.

Bernasconi E., Boubaker K., Junghans C., Flepp M., Furrer H., *et al.*: Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:50-55.

BHIVA: British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. Writing Committee on behalf of the BHIVA Executive Committee. *HIV Med* 2001; 2:276-313.

Bobkov A., Garaev M., Rzhabinova A., Kaleebu P., Pitman R., *et al.*: Molecular epidemiology of HIV-1 in the former Soviet Union: analysis of *env* V3 sequences and their correlation with epidemiologic data. *AIDS* 1994; 8:619-624.

Bolognesi D., Matthews T.: HIV vaccines. Viral envelope fails to deliver?. *Nature* 1998; 391:638-639.

Borsetti A., Öhagen Å., Göttlinger H.: The C-terminal half of the human immunodeficiency virus type 1 Gag precursor is sufficient for efficient particle assembly. *J Virol* 1998; 72:9313-9317.

Bouyac M., Courcoul M., Bertoia G., Baudat Y., Gabuzda D., *et al.*: Human immunodeficiency virus type 1 Vif protein binds to the Pr55^{Gag} precursor. *J Virol* 1997; 71:9358-9365.

Boyer P., Dillon M., Navaie M., Deveikis A., Keller M., *et al.*: Factors predictive of maternal-fetal transmission of HIV-1. Preliminary analysis of zidovudine given during pregnancy and/or delivery. *JAMA* 1994; 271:1925-1930.

Brinkman K., Smeitink J., Romijn J., Reiss P.: Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354:1112-1115.

Brodie S., Sax P.: Novel approaches to HIV antibody testing. *AIDS Clin Care* 1997; 9:1-5, 10.

Brown D., London E.: Structure and function of sphingolipid- and cholesterol-rich membrane rafts. *J Biol Chem* 2000; 275:17221-17224.

Brown D.: Duel to the death inside HIV-infected cells. *Washington Post Staff Writer* March 8, 2004; A08.

Bruns K., Fossen T., Wray V., Henklein P., Tessmer U., *et al.*: Structural characterization of the HIV-1 *vpr* N terminus. *J Biol Chem* 2003; 278:43188-43201.

Buchbinder S., Vittinghoff E.: HIV-infected long-term nonprogressors: Epidemiology, mechanisms of delayed progression, and clinical and research implications. *Microbes Infect* 1999; 1:1113-1120.

CDC: HIV health education and risk reduction guidelines. *CDC* 1995.
<http://www.cdc.gov/hiv/HERRG/HIV-HERRG.htm>

CDC: CDC en español-prevención de VIH/SIDA: El VIH y su transmisión. *CDC* 2002.
http://www.cdc.gov/spanish/vih/pubs/facts/s_transmission.htm

Cao Y., Qin L., Zhang L., Safrit J., Ho D.: Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995; 332:201-208.

Carballal G., Oubiña J.: *Virología médica*. Buenos Aires, Argentina 1991. El Ateneo. 237-253.

Carr A., Samaras K., Chisholm D., Cooper D.: Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351:1881-1883.

Carrington M., Nelson G., Martin M., Kissner T., Vlahov D., *et al.*: HLA and HIV-1: heterozygote advantage and *B*35-Cw*04* disadvantage. *Science* 1999; 12; 283:1748-1752.

Casimiro D., Tang A., Perry H., Long R., Chen M., *et al.*: Vaccine-induced immune responses in rodents and nonhuman primates by use of a humanized human immunodeficiency virus type 1 *pol* gene. *J Virol* 2002; 76:185-194.

Clarke T.: Bad news for HIV-vaccines?. *Nature News Service* 2002.
<http://www.nature.com/nsu/021125/021125-7.html>

Clarke T.: Drugs slash HIV transmission by breast-feeding. *Nature News Service* 2003.
<http://www.nature.com/nsu/030714/030714-7.html>

- Clough L., D'Agata E., Raffanti S., Haas D.: Factors that predict incomplete virological response to protease inhibitors-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 29:75-81.
- Coffin J., Hughes S., Varmus H.: *Retroviruses*. New York, USA 1997. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Collman R.: Effect of CCR2 and CCR5 variants on HIV disease: abstract and commentary. *JAMA* 1997; 278:2113-2114.
- Connor E., Sperling R., Gelber R., Kiselev P., Scott G., *et al.*: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-1180.
- Corbeil J., Sheeter D., Genini D., Rought S., Leoni L., *et al.*: Temporal gene regulation during HIV-1 infection of human CD4⁺ T cells. *Genome Res* 2001; 11:1198-1204.
- Crombie R., Silverstein R., MacLow C., Pearce S., Nachman R., *et al.*: Identification of a CD36-related thrombospondin 1-binding domain in HIV-1 envelope glycoprotein gp120: relationship to HIV-1-specific inhibitory factors in human saliva. *J Exp Med* 1998; 187:25-35.
- Chan D., Fass D., Berger, J., Kim P.: Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997; 89:263-273.
- Daar E., Little S., Pitt J., Santangelo J., Ho P., *et al.*: Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County primary HIV infection recruitment network. *Ann Intern Med* 2001; 134:25-29.
- Daelemans D., Afonina E., Nilsson J., Werner G., Kjemis J., *et al.*: A synthetic HIV-1 Rev inhibitor interfering with the CRM1-mediated nuclear export. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:14440-14445.
- Darlix J., Lopez M., Mély Y., Roques B.: Nucleocapsid protein chaperoning of nucleic acids at the heart of HIV structure, assembly and cDNA synthesis. *HIV database review articles HIV sequence compendium 2002*. Los Alamos National Laboratory. <http://www.hiv.lanl.gov/content/hiv-db/COMPENDIUM/2002/partI/Darlix.pad>
- De Martino M., Tovo P., Tozzi A., Pezzotti P., Galli L., *et al.*: HIV-1 transmission through breast-milk: appraisal of risk according to duration of feeding. *AIDS* 1992; 6:991-997.

De Noon D.: Oral sex carries very low risk of HIV transmission. *Web MD Medical News* 2001.

<http://my.webmd.com/content/article/1728.86634>

De Noon D.: HIV fusion inhibitor gets FDA nod. *Medscape Medical News* 2003.
http://www.medscape.com/viewarticle/450798_print

D'Souza M., Cairns J., Plaeger S.: Current evidence and future directions for targeting HIV entry. *JAMA* 2000; 284:215-222.

De Vico A., Gallo R.: Control of HIV-1 infection by soluble factors of the immune response. *Nat rev Microbiol* 2004; 2:401-413.

De Vincenzi I.: A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *N Engl J Med* 1994; 331:341-346.

Debyser Z., Cherepanov P., Van Maele B., De Clercq E., Witvrouw M.: In search of authentic inhibitors of HIV-1 integration. *Antivir Chem Chemother* 2002; 13:1-15.

Deng H., Unutmaz D., Kewalramani V., Littman D.: Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses. *Nature* 1997; 388:296-300.

Des Jarlais D., Friedman S.: AIDS and the use of injected drugs. *Sci Am Exclusive Online Issue* 2003; 7:2-6.

Dewar R., Highbarger H., Sarmiento M., Todd J., Basudevachari M., *et al.*: Application of branched DNA signal amplification to monitor human immunodeficiency virus type 1 burden in human plasma. *J Infect Dis* 1994; 170:1172-1179.

Dillon B., Hecht F., Swanson M., Goupil-Sormany I., Grant R., *et al.*: Primary HIV infections associated with oral transmission. *Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Jan 30-Feb 2, 2000, San Francisco, USA. Abstract 473.

<http://www.retroconference.org/2000/abstracts/473.htm>

Divisiones para la prevención del VIH/SIDA: ¿Hay otras pruebas disponibles?. *CDC* 1998.

<http://www.cdc.gov/spanish/vih/pubs/faq/s-faq8.htm>

Doranz B., Rucker J., Yi Y., Smyth R., Samson M., *et al.*: A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β -chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996; 85:1149-1158.

- Edgington S.: HIV is no longer latent, says NIAID's Fauci. *Biotechnology* 1993; 11:16-17.
- Edwards S., Carne Ch.: Oral sex and the transmission of viral STIs. *Sex Transm Infect* 1998; 74:6-10.
- Erickson J., Neidhart D., Van Drie J., Kempf D., Wang X., *et al.*: Design, activity, and 2.8 Å crystal structure of a C₂ symmetric inhibitor complexed to HIV-1 protease. *Science* 1990; 249:527-533.
- Eron J.: Investigational antiretrovirals. *9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Feb 24-Feb 28, 2002, Seattle, Washington, USA.
<http://www.medscape.com/viewarticle/430375?src=search>
- Eron J.: Entry inhibitors. *HIV/AIDS Update* 2002a.
http://www.medscape.com/viewarticle/440909_print
- Eugen-Olsen J., Iversen A., Garred P., Koppelhus U., Pedersen C., *et al.*: Heterozygosity for a deletion in the CKR-5 gene leads to prolonged AIDS-free survival and slower CD4 T-cell decline in a cohort of HIV-seropositive individuals. *AIDS* 1997; 11:305-310.
- Ezzell C.: Hope in a vial. *Sci Am Exclusive Online Issue* 2003; 7:38-43.
- Farr G., Gabelnick H., Sturgen K., Dorflinger L.: Contraceptive efficacy and acceptability of the female condom. *Am J Public Health* 1994; 84:1960-1964.
- Fauci A.: The scientific agenda for AIDS. *Issues Sci Technol* 1988; 4:33-42.
- Fenton K., Peterman T.: HIV partner notification: taking a new look. *AIDS* 1997; 11:1535-1546.
- Finzi D., Blankson J., Siliciano J., Margolick J., Chadwick K., *et al.*: Latent infection of CD4⁺ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999; 5: 512-517.
- Flores P., Yunis E., Delgado J., Vittinghoff E., Buchbinder S., *et al.*: Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with HLA-Bw4 homozygosity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:5140-5145.
- Francis D., Heyward W., Popovic V., Orozco-Cronin P., Orelind K., *et al.*: Candidate HIV/AIDS vaccines: lessons learned from the world's first phase III efficacy trials. *AIDS* 2003; 17:147-156.
- Galvin S., Cohen M.: the role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:33-42.

- Galli M., Ridolfo A., Adorni F., Gervasoni C., Ravasio L., *et al.*: Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naïve HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 21-31.
- Gallo R.: The AIDS virus. *Sci Am* 1987; 256:47-56.
- Gamberg J., Grant M.: Cytotoxic T lymphocytes in human immunodeficiency virus type-1 infection important or impotent?. *Clin Applied Immunol Rev* 2000; 1:17-36.
- Garcia de Olalla P., Knobel H., Carmona A., Guelar A., López J., *et al.*: Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:105-110.
- García L., Mavankal G., Neveu J., Lane W., Ivanov D., *et al.*: Purification of a Tat-associated kinase reveals a TFIIH complex that modulates HIV-1 transcription. *EMBO* 1997; 16:2836-2850.
- Geijtenbeek T., Torensma R., Van Vliet S., Van Duijnhoven G., Adema G., *et al.*: Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune response. *Cell* 2000; 100:575-585.
- Geijtenbeek T., Kwon D., Torensma R., Van Vliet S., Van Duijnhoven G., *et al.*: DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances *trans*-infection of T cells. *Cell* 2000a; 100:587-597.
- Gérard Y., Maulin L., Yazdonpanah Y., De La Tribonnière X., Amiel C., *et al.*: Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14:2723-2730.
- Gervasoni C., Ridolfo A., Trifirò G., Santambrogio S., Norbiato G., *et al.*: Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13:465-471.
- Goldschmidt R., Dong B., Legg J.: Current report-HIV. Antiretroviral strategies revisited. *J Am Board Fam Pract* 1995; 8:62-69.
- Goldschmidt R., Dong B.: Treatment of AIDS and HIV-related conditions-1997. *J Am Board Fam Pract* 1997; 10:144-167.
- Göttlinger H.: HIV-1 Gag: A molecular machine driving viral particle assembly and release. *HIV database review articles HIV sequence compendium* 2001. Los Alamos National Laboratory.
<http://www.hiv.lanl.gov/content/hiv-db/COMPENDIUM/2001/partI/Gottlinger.pdf>

Graham D., Chertova E., Hilburn J., Arthur L., Hildreth J.: Cholesterol depletion of human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus with β -cyclodextrin inactivates and permeabilizes the virions: evidence for virion-associated lipid rafts. *J Virol* 2003; 77:8237-8248.

Graham N.: Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25 Suppl 1:S4-11.

Gregson S., Nyamukapa C., Garnett G., Mason P., Zhuwau T., *et al.*: Sexual mixing patterns and sex-differentials in teenage exposure to HIV infection in rural Zimbabwe. *Lancet* 2002; 359:1896-1903.

Greene W.: AIDS and the immune system. *Sci Am* 1993; 269:98-105.

Greenway A., Holloway G., McPhee D., Ellis P., Cornall A., *et al.*: HIV-1 Nef control of cell signalling molecules: multiple strategies to promote virus replication. *J Biosci* 2003; 28:323-335.

Grobler J., Stillmock K., Hu B., Witmer M., Felock P., *et al.*: Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: Implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:6661-6666.

Guide to Clinical Preventive Services: Screening for human immunodeficiency virus infection. *Guide to Clinical Preventive Services* 1996.
<http://my.webmd.com/content/article/1680.50174>

Guo Q., Ho H., Dicker I., Fan L., Zhou N., *et al.*: Biochemical and genetic characterizations of a novel human immunodeficiency virus type 1 inhibitor that blocks gp120-CD4 interactions. *J Virol* 2003; 77:10528-10536.

Haas D., Clough L., Johnson B., Harris V., Spearman P., *et al.*: Evidence of a source of HIV type 1 within the central nervous system by ultraintensive sampling of cerebrospinal fluid and plasma. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16:1491-1502.

Hahn B., Shaw G., De Cock K., Sharp P.: AIDS as a zoonosis: Scientific and public health implications. *Science* 2000; 287:607-614.

Halperin D., Bailey R.: Male circumcision and HIV infection: 10 years and counting. *Lancet* 1999; 354:1813-1815.

Hatse S., Princen K., Gerlach L., Bridger G., Henson G., *et al.*: Mutation of Asp171 and Asp262 of the chemokine receptor CXCR4 impairs its coreceptor function for human immunodeficiency virus-1 entry and abrogates the antagonistic activity of AMD3100. *Mol Pharmacol* 2001; 60:164-173.

Havlir D., Gilbert P., Bennett K., Collier A., Hirsch M., *et al.*: Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS* 2001; 15:1379-1388.

Health dictionary: Medical and disease terms and definitions. 2004.
http://www.health-dictionary.com/aids-hiv_term_details/Syncytium

Hecht F., Busche M., Rawale B., Webb M., Rosenberg E., *et al.*: Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16:1119-1129.

Heymann D., Piot P.: The laboratory, epidemiology, nosocomial infection and HIV. *AIDS* 1994; 8:705-706.

Hoffmann Ch., Kamps B.: HIV medicine 2003. Flying Publisher.
<http://www.hivmedicine.com>

Hope T.: Structure, expression and regulation of the HIV genome. *HIV InSite knowledge Base* 2000.
<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-02-01-02>

Horn T., Urdea M.: Forks and combs and DNA: The synthesis of branched oligodeoxyribonucleotides. *Nucleic Acids Res* 1989; 17:6959-6967.

Hughes W.: Opportunistic infections in AIDS patients: Current management and prevention. *Postgrad Med* 1994; 95:81-82, 85-88, 93.

Iacampo S., Cochrane A.: Human immunodeficiency virus type 1 Rev function requires continued synthesis of its target mRNA. *J Virol* 1996; 70:8332-8339.

Isel C., Ehresmann Ch., walter P., Ehresmann B., Marquet R.: The emergence of different resistance mechanisms toward nucleoside inhibitors is explained by the properties of the wild type HIV-1 reverse transcriptase. *J Biol Chem* 2001; 276:48725-48732.

Jackson J., Barnett S., Piwowar E., Apuzzo L., Raines Ch., *et al.*: A phase I/II study of Nevirapine for pre-exposure prophylaxis of HIV-1 transmission in uninfected subjects at high risk. *AIDS* 2003; 17:547-553.

Johnson Ch.: Whose antibodies are they anyway?. *VIRUSMYTH* 1996.
<http://www.virusmyth.net/aids/data/cjtestfp.htm>

Kahn J., Walker B.: Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339:33-39.

Karn J.: Tat, a novel regulator of HIV transcription and latency. *HIV database review Articles HIV sequence compendium* 2000. Los Alamos National Laboratory. <http://www.hiv.lanl.gov/content/hiv-db/COMPENDIUM/2000/partI/Karn.pdf>

Keet IP, Tang J., Klein M., Le Blanc S., Enger Ch., *et al.*: Consistent associations of HLA class I and II and transporter gene products with progression of human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1999; 180:299-309.

Kiessling A.: HIV-1 in semen: Risks for transmission, disease progression, and reproduction. *The PRN Notebook* 1999; 4: 9-12. http://www.prn.org/prn_nb_cntnt/vol4/num1/article2_frm_set.htm

Kilby J., Hopkins S., Venetta T., Di Massimo B., Cloud G., *et al.*: Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998; 4:1302-1307.

Kim J., Yamaguchi Y., Wada T., Handa H., Sharp P.: Tat-SF1 protein associates with RAP30 and human SPT5 protein. *Mol Cell Biol* 1999; 19:5960-5968.

Klug W., Cummings M.: *Conceptos de genética*. 5a ed. Madrid, España 1999. Prentice Hall. 506-509.

Koning F., Schols D., Schuitemaker H.: No selection for CCR5 coreceptor usage during parenteral transmission of macrophagetropic syncytium-inducing human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 2001; 75:8848-8853.

Korber B., Muldoon M., Theiler J., Gao F., Gupta R., *et al.*: Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000; 288:1789-1796.

Krieger J., Nirapathpongorn A., Chaiyaporn M., Peterson G., Nikolaeva I., *et al.*: Vasectomy and human immunodeficiency virus type 1 in semen. *J Urol* 1998; 159:820-825.

Kuhn L., Stein Z., MBBCH, Thomas P., *et al.*: Maternal-infant HIV transmission and circumstances of delivery. *Am J Public Health* 1994; 84:1110-1115.

Kuritzkes D.: Conference report XI international HIV drug resistance workshop: basic principles and clinical implications July 2-5, 2002; Seville, Spain. *Medscape HIV/AIDS* 2002; 8(2).

Laga M., Manoka A., Kivuvu M., Malele B., Tuliza M., *et al.*: Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* 1993; 7:95-102.

Letvin N.: Strategies for an HIV vaccines. *J Clin Invest* 2002; 110:15-20.

Lewis B.: Genes VII. New York, USA 2000. Oxford University Press. 486-494.

Liao F., Alkhatib G., Peden K., Sharma G., Berger E., *et al.*: STRL33, a novel chemokine receptor-like protein, functions as a fusion cofactor for both macrophage-tropic and T cell line-tropic HIV-1. *J Exp Med* 1997; 185:2015-2023.

Liao Z., Graham D., Hildreth J.: Lipid rafts and HIV pathogenesis: Virion-associated cholesterol is required for fusion and infection of susceptible cells. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19:675-687.

Lipsky J.: Abnormal fat accumulation in patients with HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351:847-848.

Liu R., Paxton W., Choe s., Ceradini D., Martin S., *et al.*: Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86:367-377.

Lo J., Mulligan K., Tai V., Algren H., schambelan M.: "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351:867-870.

MMWR: *Pneumocystis pneumonia* -- Los Angeles. *Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30(21):1-3.

MMWR: Epidemiologic notes and reports update on Kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons -- United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 31(22):294, 300-301.

MMWR: Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 1982a; 31(26):353-354, 360-361.

MMWR: Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants -- New York, New Jersey, California. *Morb Mortal Wkly Rep* 1982b; 31(49):665-667.

MMWR: Epidemiologic notes and reports HIV-1 infection and artificial insemination with processed semen. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39(15):249, 255-256.

MMWR: Testing for antibodies to human immunodeficiency virus type 2 in the United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41(RR12):1-9.

MMWR: Update: Barrier protection against HIV infection and other sexually transmitted diseases. *Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42(30):589-591.

MMWR: Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43(16):285-287.

- MMWR: Identification of HIV-1 group O infection-Los Angeles County, California, 1966. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45(26):561-565.
- MMWR: Transmission of HIV possibly associated with exposure of mucous membrane to contaminated blood. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46(27):620-623.
- MMWR: Update: Syringe exchange programs- United States, 1998. *Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50(19):384-388.
- MMWR: Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. *Morb Mortal Wkly Rep* 2001a; 50(RR19):1-58.
- MMWR: Advancing HIV prevention: New strategies for a changing epidemic -- United States, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52(15):329-332.
- MMWR: Using the internet for partner notification of sexually transmitted diseases- Los Angeles County, California, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(06):129-131.
- Ma Ch., Marassi F., Jones D., Straus S., Bour S., *et al.*: Expression, purification, and activities of full-length and truncated versions of the integral membrane protein Vpu from HIV-1. *Protein Sci* 2002; 11:546-557.
- Mac Kenzie W., Davis J., Peterson D., Hibbard A., Becker G., *et al.*: Multiple false-positive serologic tests for HIV, HTLV-1, and hepatitis C following influenza vaccination, 1991. *JAMA* 1992; 268:1015-1017.
- Magis C., Bravo E., Uribe P.,: Dos décadas de la epidemia del SIDA en México. *CENSIDA* 2003.
- Makgoba M., Solomon N., Tucker T.: Science, medicine, and the future: The search for an HIV vaccine. *BMJ* 2002; 324:211-213.
- Mandell W., Vlahov D., Latkin C., Oziemkowska M., Cohn S.: Correlates of needle sharing among injection drug users. *Am J Public Health* 1994; 84:920-923.
- Marassi F., Ma C., Gratkowski H., Straus S., Strebek K., *et al.*: Correlation of the structural and functional domains in the membrane protein Vpu from HIV-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:14336-14341.
- Marmor M., Sheppard H., Donnell D., Bozeman S., Celum C., *et al.*: Homozygous and heterozygous CCR5-[Delta] 32 genotypes are associated with resistance to HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:472-481.

Masso M.: DC-SIGN points the way to a novel mechanism for HIV-1 transmission. *Medscape General Medicine* 2003; 5(2).
<http://www.medscape.com/viewarticle/455538>

Matthews S., Barlow P., Boyd J., Barton G., Tussell r., *et al.*: Structural similarity between the p17 matrix protein of HIV-1 and interferon- γ . *Nature* 1994; 370:666-668.

Mavankal G., Ou S., Oliver H., Sigman D., Gaynor R.: Human immunodeficiency virus type 1 and 2 Tat proteins specifically interact with RNA polymerase II. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:2089-2094.

McDermott D., Beecroft M., Kleeberger C., Al-sharif F., Ollier W., *et al.*: Chemokine RANTES promoter polymorphism affects risk of both HIV infection and disease progression in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2000; 14:2671-2678.

McNicholl J.: Host genes and infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:423-426.

Miller K., Jones E., Yanovski j., Shankar R., Feverstein I., *et al.*: Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351:871-875.

Miller K., Cameron M., Wood L., Dalakas M., Kovacs J.: Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: Report of four cases. *Ann Intern Med* 2000; 133:192-196.

Mirani M., Elenkov I., Volpi S., Hiroi N., Chrousos G., *et al.*: HIV-1 protein Vpr suppresses IL-12 production from human monocytes by enhancing glucocorticoid action: potential implications of Vpr coactivator activity for the innate and cellular immunity deficits observed in HIV-1 infection. *J Immunol* 2002; 169:6361-6368.

Misra D., Knox W.: Structure of HIV-1 reverse transcriptase complex. Emory University 1998.
http://chemistry.gsu.edu/CAISER/modules/rt/reverse_transcriptaseh.html

Mitchell D.: ALVAC vaccine safe and immunogenic in Infants Born to HIV-infected mothers. *Reuters Health Information* 2003.

Mitsuya H., Yarchoan R., Broder S.: Molecular targets for AIDS therapy. *Science* 1990; 249: 1533-1544.

Mitsuyasu R.: Immune therapy: non-highly active antiretroviral therapy management of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2002; 185: S115-S122.

Moore J.: Coreceptors-Implications for HIV pathogenesis and therapy. *Science* 1997; 276:51-52.

- Morikawa Y., Goto T., Sano K.: *In Vitro* assembly of human immunodeficiency virus type 1 Gag protein. *J Biol Chem* 1999; 274:27997-28002.
- Morikawa Y., Hockley D., Nermut M., Jones I.: Roles of matrix, p2, and N-terminal myristoylation in human immunodeficiency virus type 1 Gag assembly. *J Virol* 2000; 74:16-23.
- NIAID: How HIV causes AIDS: An in-depth review of how the human immunodeficiency virus damages the immune system, causing AIDS. *NIAID* 1998. <http://my.webmd.com/content/article/1680.50176>
- NOM-010-SSA2-1993: Norma Oficial Mexicana Para la prevención y control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *DOF* 1995.
- Naftalin R.: Anal sex and AIDS. *Nature* 1992; 360:10.
- Newell M.: Prevention of mother-to-child transmission of HIV: challenges for the current decade. *Bull World Health Organ* 2001; 79:1138-1144.
- Newton H.: Common neurologic complications of HIV-1 infection and AIDS. *Am Fam Physician* 1995; 51:387-398.
- Nightingale S.: From the Food and Drug Administration: New therapies available under treatment IND. *JAMA* 1996; 275:273.
- O'Brien S.: AIDS: a role for host genes. *Hosp Pract (Off Ed)* 1998; 33:53-56, 59-60, 66-67.
- O'Brien S., Nelson G.: Human genes that limit AIDS. *Nat Genet* 2004; 36:565-574.
- Öhagen A., Gabuzda D.: Role of Vif in stability of the human immunodeficiency virus type 1 core. *J Virol* 2000; 74:11055-11066.
- Ono A., Freed E.: Plasma membrane rafts play a critical role in HIV-1 assembly and release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:13925-13930.
- Overview: HIV and SIV nomenclature. Los Alamos National Laboratory 2001. <http://www.hiv.lanl.gov/content/hiv-db/HelpDocs/subtypes-more.html>
- Padian N., Shiboski S., Jewell N.: Female-to-male transmission of human immunodeficiency virus. *JAMA* 1991; 266:1664-1667.
- Paillart J., Shehu M., Marquet R., Mak J.: Dimerization of retroviral RNA genomes: An inseparable pair. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:461-472.

Pape J., Liautaud B., Thomas F., Mathurin J., Amand M. *et al.*: Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Haiti. *N Engl J Med* 1983; 309:945-950.

Paredes R., López J., Fernández E., clotet B., Lane H.: The potential role of interleukin-2 in patients with HIV infection. *AIDS Rev* 2002; 4:36-40.

Park W., Hayafune M., Kurosaki N., Takaku H.: Specific HIV-1 *env* gene silencing by small interfering RNAs in human peripheral blood mononuclear cells. *Gene Ther* 2003; 10:2046-2050.

Payan C., Lira C., Brito A.: Cronología de una epidemia: A veinte años. *Letra S* 2001; 65.
<http://www.jornada.unam.mx/2001/dic01/011206/ls-cronologia.html>

Payan C., Lira C., Brito A.: La iglesia no debe predicar contra preservativos: ONUSIDA. *Letra S NotieSe* 2001a; 61.
<http://www.jornada.unam.mx/2001/ago01/010802/ls-notiese.html>

Payan C., Lira C., Brito A.: Enzima humana, clave para nuevos medicamentos. *Letra S NotieSe* 2003.
<http://www.jornada.unam.mx/2003/ago03/030807/ls-notiese.html>

Payan C., Lira C., Brito A.: Distribuirán condones a estudiantes en Brasil. *Letra S NotieSe* 2003a; 86.
<http://www.jornada.unam.mx/2003/sep03/030904/ls-notiese.html>

Pearson H.: Genital gel stalls HIV. *Nature News Service* 2003.
<http://www.nature.com/nsu/030203/030203-14.html>

Peck P.: HIV transmission risk highest after seroconversion and late in disease. *Medscape Medical News* 2003.
http://www.medscape.com/viewarticle/449430_print

Peck P.: Investigational drug reduces HIV RNA in patients with virus resistant to T-20. *Medscape Medical News* 2003a.
http://www.medscape.com/viewarticle/449302_print

Pelchen A., Kramer B., Marsh M.: Infectious HIV-1 assembles in late endosomes in primary macrophages. *J Cell Biol* 2003; 162:443-455.

Pick S.: Los efectos indeseables de una educación autoritaria. *Letra S NotieSe* 1997; 7.
<http://www.jornada.unam.mx/1997/feb97/970206/ls-pick.html>.

Ping Y., Rana T.: Tat-associated kinase (P-TEFb): A component of transcription preinitiation and elongation complexes. *J Biol Chem* 1999; 274:7399-7404.

Pinto L., Sullivan J., Berzotsk J., Clerici M., Kessler H., *et al.*: ENV-specific cytotoxic T lymphocyte responses in HIV seronegative health care workers occupationally exposed to HIV-contaminated body fluids. *J Clin Invest* 1995; 96:867-876.

Plantier J., vergne L., Damond F., MBoup S., MPoudi E., *et al.*: Development and evaluation of a DNA enzyme immunoassay method for *env* genotyping of subtypes A through G of human immunodeficiency virus type 1 group M, with discrimination of the circulating recombinant forms CRF01_AE and CRF02_AG. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1010-1022.

Pomerantz R., Horn D.: Twenty years of therapy for HIV-1 infection. *Nat Med* 2003; 9:867-873.

Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y Organización Mundial de la Salud (OMS): Resumen mundial de la epidemia de VIH/SIDA, Diciembre de 2002. *ONUSIDA* y *OMS* 2002.

Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y Organización Mundial de la Salud (OMS): Resumen mundial de la epidemia de VIH/SIDA, Diciembre de 2003. *ONUSIDA* y *OMS* 2003.

Quinn T.: Acute primary HIV infection. *JAMA* 1997; 278:58-62.

Quinn T., Wawer M., Sewankambo N., Serwadda D., Li Ch., *et al.*: Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:921-929.

RHR y WHO: Condoms for women hold promise. *Progress in Reproductive Health Research* 2002; No. 59:4-5.

RHR y WHO: Nonoxynol-9-do's and don'ts in a nutshell. *Progress in Reproductive Health Research* 2002a; No. 59:7-8.

Ramstead C.: HIV counseling, testing and referral. *Clinician Reviews* 2003; 13:57-64.

Renner M.: RNA interference, a novel tool for HIV-1 treatment?. *Trends in Molecular Medicine* 2002; 8:415.

Resh M.: Silence is golden for HIV-1 siRNA. *Trends in Microbiology* 2002; 10:399.

Reynolds S., Shepherd M., Risbud A., Gangakhedkar R., Brookmeyer R., *et al.*: Male circumcision and risk of HIV-1 and other sexually transmitted infections in India. *Lancet* 2004; 363:1039-1040.

Richman D.: HIV chemotherapy. *Nature* 2001; 410:995-1001.

Robertson D., Anderson J., Bradac J., Carr J., Foley B., *et al.*: HIV-1 nomenclature proposal: A reference guide to HIV-1 classification. Los Alamos National Laboratory 1999.

<http://www.hiv.lanl.gov/content/hiv-db/HTML/revies/nomenclature/Nomen.html>

Roehr B.: Hormonal contraceptives increase HIV risk and disease progression. *Medscape Medical News* 2003.

<http://www.medscape.com/viewarticle/449432>

SSA y CENSIDA: Epidemiología del VIH/SIDA en México en el año 2003: Datos al 1 de noviembre del 2003. *SSA y CENSIDA*.

Salzwedel K., West J., Hunter E.: A conserved tryptophan-rich motif in the membrane-proximal region of the human immunodeficiency virus type 1 gp41 ectodomain is important for Env-mediated fusion and virus infectivity. *J Virol* 1999; 73:2469-2480.

Sattar S., Springthorpe V.: Survival and disinfectant inactivation of the human immunodeficiency virus: a critical review. *Rev Infect Dis* 1991;13:430-447.

Schacker T., Ryncarz A., Goddard J., Diem K., Shaughnessy M., *et al.*: Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA* 1998; 280:61-66.

Schonning K., Joost M., Gram G., Machuca R., Nielsen C., *et al.*: Chemokine receptor polymorphism and autologous neutralizing antibody response in long-term HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18:195-202.

Schröfelbauer B., Chen D., Landau N.: A single amino acid of APOBEC3G controls its species-specific interaction with virion infectivity factor (Vif). *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:3927-2932.

Schrooten W., Colebunders R., Youle M., Molenberghs G., Dedes N., *et al.*: Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 2001; 15:1019-1023.

Schubert U., Bour S., Willey R., Strebel K.: Regulation of virus release by the macrophage-tropic human immunodeficiency virus type 1 AD8 isolate is redundant and can be controlled by either Vpu or Env. *J Virol* 1999; 73:887-896.

Selik R., Haverkos H., Curran J.: Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) trends in the United States, 1978-1982. *Am J Med* 1984; 76:493-500.

Shafer R., Dupnik K., Winters M., Eshleman S.: A guide to HIV-1 reverse transcriptase and protease sequencing for drug resistance studies. *HIV database review articles HIV sequence compendium* 2001. Los Alamos National Laboratory.
<http://www.hiv.lanl.gov/content/hiv-db/COMPENDIUM/2001/partI/Shafer.pdf>

Shin H., Winkler Ch., Stephens C., Bream J., Young H.: Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:14467-14472.

Shkriabai N., Patil S, hess S., Budihis S., Craigie R., *et al.*: Identification of an inhibitor-binding site to HIV-1 integrase with affinity acetylation and mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:6894-6899.

Simon F., Maucière P., Roques P., Loussert I., Müller M., *et al.*: Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med* 1998; 4:1032-1037.

Simon B., Ho D.: HIV-1 dynamics *in vivo*: Implications for therapy. *Nat Rev Microbiol* 2003; 1:181-190.

Song E., Lee S., Dykxhoorn D., Novina c., Zhang D., *et al.*: Sustained small interfering RNA-mediated human immunodeficiency virus type 1 inhibition in primary macrophages. *J Virol* 2003; 77:7174-7181.

Soto L., Estrada H., Hernández G. *et al.*: Guía de manejo antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA. *CENSIDA* 2003.

Srinivasakumar N., Hammarskjöld M., Rekosh D.: Characterization of deletion mutations in the capsid region of human immunodeficiency virus type 1 that affect particle formation and Gag-Pol precursor incorporation. *J Virol* 1995; 69:6106-6114.

Ståhl S., Liljeqvist S.: Vaccines: Subunit. *Encyclopedia of Life Sciences Nature Publishing Group* 2001; 1-9.
www.els.net

Steinman R.: DC-SIGN: A guide to some mysteries of dendritic cells. *Cell* 2000; 100:491-494.

Stine G.: AIDS update 2000. New Jersey, USA 2002. Prentice Hall.

Strizki J., Xu S., Wagner N., Wojcik L., Liu J., *et al.*: SCH-C (SCH 351125), an orally bioavailable, small molecule antagonist of the chemokine receptor CCR5, is a potent inhibitor of HIV-1 infection *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:12718-12723.

Stumptner P., Jouve M., Helft J., Dugast M., Glouzman A., *et al.*: Human immunodeficiency virus-1 Nef expression induces intracellular accumulation of multivesicular bodies and major histocompatibility complex class II complexes: Potential role of phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol Biol Cell* 2003; 14:4857-4870.

Sullenger B., Gilboa E.: Emerging clinical applications of RNA. *Nature* 2002; 418:252-258.

Sunila I., Vaccarezza M., Pantaleo G., Fauci A., Orenstein J.: Gp120 is present on the plasma membrane of apoptotic CD4 cells prepared from lymph nodes of HIV-1-infected individuals: An immunoelectron microscopic study. *AIDS* 1997; 11:27-32.

Susman E.: Interleukin-7 makes a bid for treatment of HIV. *BioMedNet* 2003.
<http://news.bmn.com/news/story?day=030716&story=1&printerready=yes>

Swanstrom R., Erona J.: Human immunodeficiency virus type-1 protease inhibitors: therapeutic successes and failures, suppression and resistance. *Pharmacol Ther* 2000; 86:145-170.

Swigut T., Shohdy N., Skowronski J.: Mechanism for down-regulation of CD28 by Nef. *EMBO* 2001; 20:1593-1604.

The European mode of delivery collaboration: Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: A randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353:1035-1039.

The International Perinatal HIV Group: The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1- a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340:977-987.

Thomas C.: Taber's Diccionario médico enciclopédico. México, México 1997, El Manual Moderno; 439 y 935.

Torres Y., Medrano F., Rey C., Calderón E., Sanchez-Quijano A., *et al.*: Cytokine network and HIV syncytium-inducing phenotype shift. *AIDS* 1996; 10:1053-1055.

Trachtenberg E., Erlich H.: A review of the role of the human leukocyte antigen (HLA) system as a host immunogenetic factor influencing HIV transmission and progression to AIDS. Los Alamos National Laboratory 2001.
<http://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/pdf/2001/1/4-trachtenberg>

Trkola A., Ketas T., Nagashima K., Zhao L., Cilliers T., *et al.*: Potent, broad-spectrum inhibition of human immunodeficiency virus type 1 by the CCR5 monoclonal antibody PRO 140. *J Virol* 2001; 75:579-588.

UNAIDS y WHO: UNAIDS joint United Nations programm on HIV/AIDS: AIDS epidemic update: December 1998. *UNAIDS, WHO* 1998.

UNAIDS y WHO: UNAIDS joint United Nations programm on HIV/AIDS: AIDS epidemic update: December 2000. *UNAIDS, WHO* 2000.

UNAIDS y WHO: UNAIDS joint United Nations programm on HIV/AIDS: AIDS epidemic update: December 2002. *UNAIDS, WHO* 2002.

Uribe P.: Bases sobre el conocimiento del VIH/ETS: Curso abierto y a distancia sobre SIDA y ETS. Capítulo 1 perteneciente al módulo 1: Aspectos generales del curso: SIDA. México, México 1999. Glaxo Wellcome.

Uribe P., López C., Hernández G.: Guía de prevención y tratamiento para la exposición ocupacional al VIH. *CONASIDA* 2000.
<http://www.ssa.gob.mx/conasida/>

Uribe P., Hernández G.: Guía para el manejo de la mujer embarazada con infección por VIH. *CONASIDA* 2000a.
<http://www.ssa.gob.mx/conasida/>

Uribe P.: Manual para la prevención del VIH/SIDA en usuarios de drogas inyectadas. *Secretaría de Salud y CENSIDA* 2003.

Valdez H., Lederman M., Woolley I., Walker C., Vernon L., *et al.*: Human immunodeficiency virus 1 protease inhibitors in clinical practice: predictors of virological outcome. *Arch Intern Med* 1999; 159:1771-1776.

Van de Perre P., Simonon A., Hitimana D., Dabis F., Msellati P., *et al.*: Infective and anti-infective properties of breastmilk from HIV-1-infected women. *Lancet* 1993; 341:914-918.

Van Kooyk Y., Reyes G.: A vueltas con la entrada del virus en la célula. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Feb 4-8, 2001, Chicago, USA.
http://www.boehringer-ingenelheim.es/vih/inforef/cong_chicago_2001/03.html

Varthakavi V., Smith R., Bour S., Strebel K., Spearman P.: Viral protein U counteracts a human host cell restriction that inhibits HIV-1 particle production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:15154-15159.

Veazey R., Shattock R., Pope M., Kirijan J., Jones J., *et al.*: Prevention of virus transmission to macaque monkeys by a vaginally applied monoclonal antibody to HIV-1 gp120. *Nat Med* 2003; 9:343-346.

Vittecoq D., Mettetal J., Rouzioux C., Bach J., Bouchon J.: Acute HIV infection after acupuncture treatments. *N Engl J Med* 1989; 320:250-251.

WHO: The safety and feasibility of female condom reuse: report of a WHO consultation. *WHO* 2002.

WHO and UNAIDS information note: Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections including HIV. *WHO and UNAIDS information note* 2001.

WHO Press spokesperson and coordinator: Women and HIV/AIDS. *WHO Information Fact Sheet* 2000; 242.
<http://www.who.int/inf-fs/en/fact247.html>

Wang Ch., Lai H., Li J.: Analysis of minimal human immunodeficiency virus type 1 *gag* coding sequences capable of virus-like particle assembly and release. *J Virol* 1998; 72:7950-7959.

Watanabe M.: Topical control of HIV transmission possible. *Scientist* 2002; 16:34.

Weinberger L., Schaffer D., arkin A.: Theoretical design of a gene therapy to prevent AIDS but not human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 2003; 77:10028-10036.

Weiner D., Kennedy R.: Genetic vaccines. *Sci. Am.* 1999.
http://www.scientificamerican.com/print_version.cfm?articleID=000BAB9A-99E7-1CD6-B4A8809EC588EEDF

Willis J., Craven R.: Form, function, and use of retroviral Gag protein. *AIDS* 1991; 5:639-654.

Winkler C, Modi W., Smith M., Nelson G., Wu X., *et al.*: Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. ALIVE Study, Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC). *Science* 1998; 279: 389-393.

Winkler Ch., An P., O'Brien S.: Patterns of ethnic diversity among the genes that influence AIDS. *Human Molecular Genetics* 2004; 13:R9-R19.

Women's Health Weekly: Mexico/United States: HIV/AIDS infection: HIV among pregnant women at Mexico Hospital much higher than reported earlier. *Women's health Weekly* March 23, 2004.

Xu H., Svarovskaia E., Barr R., Zhang Y., Khan M., *et al.*: A single amino acid substitution in human APOBEC3G antiretroviral enzyme confers resistance to HIV-1 virion infectivity factor-induced depletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:5652-5657.

Yamamoto T., Omoto S., Mizuguchi M., Mizukami H., Okuyama H., *et al.*: Double-stranded *nef* RNA interferes with human immunodeficiency virus type 1 replication. *Microbiol Immunol* 2002; 46:809-817.

Yang A., Bai X., Huang X., Yao Ch., Chen S.: Phenotypic knockout of HIV type 1 chemokine coreceptor CCR-5 by intrakines as potential therapeutic approach for HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:11567-11572.

Zheng Y., Plemenitas A., Fielding Ch., Peterlin M.: Nef increases the synthesis of and transports cholesterol to lipid rafts and HIV-1 progeny virions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:8460-8465.

Zhu K., Cordeiro M., Atienza J., Robinson E., Chow S.: Irreversible inhibition of human immunodeficiency virus type 1 integrase by dicaffeoylquinic acids. *J Virol* 1999; 73:3309-3316.

Zhu T., Korber B., Nahmias A., Hooper E., Sharp P., *et al.*: An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998; 391:594-597.

Zlotnik A., Yoshie O.: Chemokines: A new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000; 12:121-127.

Zolotukhin A., Felber B.: Nucleoporins Nup98 and Nup214 participate in nuclear export of human immunodeficiency virus type 1 Rev. *J Virol* 1999; 73:120-127.

Zou YR, Kottmann A., Kuroda m., Taniuchi I., Littman D.: Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998; 393: 595-599.



ORGANIZACIONES DE APOYO A LOS PACIENTES CON VIH/SIDA

Acompañamiento a personas que viven con VIH/SIDA, abandonadas y sin recursos

Fundación Eudes, A. C.
Grupo de Jesús - autoapoyo VIH/SIDA
Hermanas oblatas del santísimo redentor
La casa de la sal, A. C.
Remar México, A. C.

Albergues para enfermos en etapa terminal

Albergues de México, I. A. P.

Albergue para niños

La casa de la sal, A. C.

Análisis de laboratorio

CAPPSIDA, A. C.
Centro de investigación y terapéutica
avanzada en inmunodeficiencias, S. C. -
CITAID

Apooyo espiritual

Fundación Eudes, A. C.
Iglesia anglicana
Iglesia de la comunidad metropolitana

Apooyo psicológico a familiares de personas que viven con VIH/SIDA

Asociación mexicana de servicios
asistenciales, en VIH/SIDA, I. A. P.
CAPPSIDA, A. C.
La casa de la sal, A. C.
Proyecto aprendo, me divierto y sigo
viviendo, UGA. A. C.
Proyecto Ecumene, A. C.

Asesoría jurídica

Salud y justicia, A. C.
Banco de medicamentos

CAPPSIDA, A. C.

Grupo de Jesús - autoapoyo VIH/SIDA

La casa de la sal, A. C.

Profesionales frente a la infección VIH,
A. C. - PROFIN

Consejería pre y post prueba de detección al VIH

Asociación mexicana de servicios
asistenciales, en VIH/SIDA, I. A. P.

Brigada callejera de apoyo a la mujer "Elisa
Martínez". A. C.

CAPPSIDA, A. C.

Cáritas, A. C.

Fundación mexicana para la lucha contra el
SIDA, A. C.

Grupo de Jesús - autoapoyo VIH/SIDA

Proyecto aprendo, me divierto y sigo
viviendo, UGA. A. C.

Conteo de carga viral y linfocitos cd4 y cd8

Centro de investigación y terapéutica
avanzada en inmunodeficiencias, S. C. -
CITAID

Instituto nacional de diagnóstico y
referencia epidemiológicos - INDRE

Instituto nacional de la nutrición "Salvador
Zubirán"

Cursos educativos y de capacitación

Academia mexicana de derechos humanos,
A. C.

Asociación mexicana de servicios
asistenciales, en VIH/SIDA, I. A. P.

Asociación mexicana para la salud, A. C. -
AMSS

- Brigada callejera de apoyo a la mujer "Elisa Martínez" A. C.
- CAPPSIDA, A. C.
- Hopeworldwide, México, I. A. P.
- Instituto mexicano de investigación de familia y población, A. C. - IMIFAP
- La casa de la sal, A. C.
- Organización de atención integral en SIDA - ORAIN
- Profesionales frente a la infección VIH, A. C. - PROFIN
- Proyecto aprendo, me divierto y sigo viviendo, UGA. A. C.
- Salud integral para la mujer, A. C. - SIPAM
- Servicios preventivos de apoyo, A. C. - SEPREDIA
- Sociedad mexicana de sexología humanística integral, A. C. - SOMESHI
- Derechos humanos
- Academia mexicana de derechos humanos, A. C.
- CAPPSIDA, A. C.
- Cáritas, arquidiócesis de México, I. A. P.
- Comisión de derechos humanos del D. F.
- Comisión nacional de derechos humanos
- Frente nacional de personas afectadas por el VIH/SIDA, A. C. - FRENPAVIH
- La casa de la sal, A. C.
- Proyecto aprendo, me divierto y sigo viviendo, UGA. A. C.
- Dermatólogos
- Positivos
- Dispensas a personas con VIH/SIDA y de escasos recursos
- Profesionales frente a la infección VIH, A. C. - PROFIN
- Teatro y SIDA
- Detección del VIH
- Brigada callejera de apoyo a la mujer "Elisa Martínez" A. C.
- CAPPSIDA, A. C.
- Centro de investigación y terapéutica avanzada en inmunodeficiencias, S. C. - CITAID
- Enfermeras
- Asociación mexicana de servicios asistenciales, en VIH/SIDA, I. A. P.
- CAPPSIDA, A. C.
- Profesionales frente a la infección VIH, A. C. - PROFIN
- Exhibición y conservación de las mantas
- La manta de México, A. C.
- Farmacia
- Centro de investigación y terapéutica avanzada en inmunodeficiencias, S. C. - CITAID
- Farmacéuticos Mayo, S. A. de C. V.
- Farmacias especializadas
- Ginecólogos
- Brigada callejera de apoyo a la mujer "Elisa Martínez" A. C.
- Salud integral para la mujer, A. C. - SIPAM
- Grupo de apoyo dirigido por un profesional
- CAPPSIDA, A. C.
- Centro de capacitación y apoyo sexológico humanista, A. C. - CECASH
- Fundación Eudes, A. C.
- Grupo de Jesús - autoapoyo VIH/SIDA
- La casa de la sal, A. C.
- Positivos
- Proyecto aprendo, me divierto y sigo viviendo, UGA. A. C.
- Grupo de autoapoyo sin intervención de un profesional
- Albergues de México, I. A. P.
- CAPPSIDA, A. C.
- Centro de capacitación y apoyo sexológico humanista, A. C. - CECASH
- Coordinación de defensa de comunidades independientes - CODECOI
- Frente nacional de personas afectadas por el VIH/SIDA, A. C. - FRENPAVIH
- Grupo de Jesús - autoapoyo VIH/SIDA

- La casa de la sal, A. C.
- Proyecto aprendo, me divierto y sigo viviendo, UGA. A. C.
- Proyecto Ecumene, A. C.
- Instalación de sondas, catéteres y similares
Asociación mexicana de servicios asistenciales, en VIH/SIDA, I. A. P.
- CAPPSIDA, A. C.
- Línea telefónica - hot line
Academia mexicana de derechos humanos, A. C.
- Acción humana por la comunidad - AMAC para personas gays y lesbianas
- CAPPSIDA, A. C.
- Cáritas, A. C.
- Centro cultural de la diversidad sexual, A. C.
- Centro de apoyo a niños con SIDA, A. C.
- Frente nacional de personas afectadas por el VIH/SIDA, A. C. - FRENPAVIH
- La manta de México, A. C. (lunes a viernes de las 16.00 a las 21.00 horas)
- Positivos
- TelSIDA (lunes a viernes de las 9.00 a las 21.30 horas)
- Salud integral para la mujer, A. C. - SIPAM
- Medicina alternativa
Comunidad unida en respuesta al SIDA, A. C. - CURAS
- Frente nacional de personas afectadas por el VIH/SIDA, A. C. - FRENPAVIH
- Grupo de Jesús - autoapoyo VIH/SIDA
- Mercadeo social de condones
Compañeros en ayuda voluntaria educativa, A. C. - Ave de México
- Brigada callejera de apoyo a la mujer "Elisa Martínez" A. C.
- Colectivo sol, A. C.
- Platicas sobre prevención, incluyendo el SIDA
Acción humana por la comunidad, A. C.
- Amigos contra el SIDA, A. C.
- Asociación mexicana de servicios asistenciales, en VIH/SIDA, I. A. P.
- Brigada callejera de apoyo a la mujer "Elisa Martínez" A. C.
- CAPPSIDA, A. C.
- Cáritas, A. C..
- Centro cultural de la diversidad sexual, A. C.
- Centro de apoyo a niños con SIDA, A. C.
- Centro de capacitación y apoyo sexológico humanista, A. C. - CECASH
- Compañeros en ayuda voluntaria educativa - Ave de México, A. C.
- Comunidad unida en respuesta al SIDA, A. C. - CURAS
- Frente nacional de personas afectadas por el VIH/SIDA, A. C. - FRENPAVIH
- La casa de la sal, A. C.
- Letra S
- Profesionales frente a la infección VIH, A. C. - PROFIN
- Proyecto aprendo, me divierto y sigo viviendo, UGA. A. C.
- Proyecto Ecumene, A. C.
- Salud integral para la mujer, A. C. - SIPAM
- Servicios preventivos de apoyo, A. C. - SEPRED
- Sociedad mexicana de sexología humanística integral, A. C. - SOMESHI
- Platicas sobre sexualidad incluyendo sexo seguro y protegido
Academia mexicana de derechos humanos, A. C.
- Afluentes, A. C.
- Cáritas, A. C..
- Centro cultural de la diversidad sexual, A. C.
- Centro de apoyo a niños con SIDA, A. C.
- Centro de capacitación y apoyo sexológico humanista, A. C. - CECASH
- Compañeros en ayuda voluntaria educativa - Ave de México, A. C.

Grupo de Jesús - autoapoyo VIH/SIDA

La casa de la sal, A. C.

Letra S

Profesionales frente a la infección VIH,
A. C. - PROFIN

Proyecto aprendo, me divierto y sigo
viviendo, UGA. A. C.

Proyecto Ecumene, A. C.

Salud integral para la mujer, A. C. - SIPAM

Sociedad mexicana de sexología
humanística integral, A. C. - SOMESHI

Psicólogos

Asociación mexicana de servicios
asistenciales, en VIH/SIDA, I. A. P.

CAPPSIDA, c.

Centro de apoyo a niños con SIDA, A. C.

Centro de capacitación y apoyo sexológico
humanista, A. C. - CECASH

Fundación Eudes, A. C.

Fundación mexicana para la lucha contra el
SIDA, A. C.

Grupo de Jesús - autoapoyo VIH/SIDA

Instituto de terapia sexual integral, A. C.

La casa de la sal, A. C.

Profesionales frente a la infección VIH,
A. C. - PROFIN

Proyecto aprendo, me divierto y sigo
viviendo, UGA. A. C.

Ser humano, A. C.

Sociedad mexicana de sexología
humanística integral, A. C. - SOMESHI

Servicios funerarios

Acción comunitaria contra el SIDA, A. C. -
ACCSIDA

Asociación en pro de apoyo a servidores,
A. C. - APROASE

Iglesia anglicana de México

La casa de la sal, A. C.

Organización de atención integral en SIDA -
ORAIN

Servicios informativos impresos

Afluentes, A. C.

Amigos contra el SIDA, A. C.

Asociación mexicana de servicios
asistenciales, en VIH/SIDA, I. A. P.

Colectivo sol, A. C.

Grupo de Jesús - autoapoyo VIH/SIDA

Letra S

Profesionales frente a la infección VIH,
A. C. - PROFIN

Sociedad mexicana de sexología
humanística integral, A. C. - SOMESHI

Talleres de autoestima

Brigada callejera de apoyo a la mujer "Elisa
Martínez" A. C.

Centro de capacitación y apoyo sexológico
humanista, A. C. - CECASH

Grupo de Jesús - autoapoyo VIH/SIDA

La casa de la sal, A. C.

Proyecto aprendo, me divierto y sigo
viviendo, UGA. A. C.

Talleres de nutrición

Profesionales frente a la infección VIH,
A. C. - PROFIN

Talleres de prevención a las ITS incluyendo al SIDA

Academia mexicana de derechos humanos,
A. C.

Brigada callejera de apoyo a la mujer "Elisa
Martínez" A. C.

Cáritas, A. C.

CAPPSIDA, A. C.

Centro de capacitación y apoyo sexológico
humanista, A. C. - CECASH

Compañeros en ayuda voluntaria educativa -
Ave de México, A. C.

Grupo de Jesús - autoapoyo VIH/SIDA

Instituto mexicano de investigación de
familia y población, A. C. - IMIFAP

Letra S

Proyecto aprendo, me divierto y sigo
viviendo, UGA. A. C.

Proyecto Ecumene, A. C.
 Sociedad mexicana de sexología
 humanística integral, A. C. - SOMESHI
 Solidaridad con los niños, A. C.
Talleres de sexualidad, incluyendo sexo seguro y
 sexo protegido
 Asociación mexicana para la salud, A. C.
 Cáritas, A. C..
 Centro de capacitación y apoyo sexológico
 humanista, A. C. - CECASH
 Compañeros en ayuda voluntaria educativa -
 Ave de México, A. C.
 Colectivo sol, A. C.
 Grupo de Jesús - autoapoyo VIH/SIDA
 Instituto mexicano de investigación de
 familia y población, A. C. - IMIFAP
 Letra S
 Proyecto aprendo, me divierto y sigo
 viviendo, UGA. A. C.
 Proyecto Ecumene, A. C.
 Salud integral para la mujer, A. C. - SIPAM
 Sociedad mexicana de sexología
 humanística integral, A. C. - SOMESHI
 Solidaridad con los niños, A. C.
Trabajadoras sociales
 Brigada callejera de apoyo a la mujer "Elisa
 Martínez" A. C.
 La casa de la sal, A. C.
 Proyecto aprendo, me divierto y sigo
 viviendo, UGA. A. C.

DOMICILIO DE LAS INSTITUCIONES Y ORGANIZACIONES DE APOYO

ACADEMIA MEXICANA DE DERECHOS
 HUMANOS, A. C.
 Teléfonos: (55) 5659-4980, 8764, 5658-5736 y
 5772
 Filosofía Y Letras #88 Col. Copilco Universidad
 04360 Coyoacán, D. F.

ACCIÓN HUMANA POR LA COMUNIDAD,
 A. C. - AMAC
 Teléfono y Fax: (55) 5379-1672
 Internet: <http://www.accionhumana.org>
 Dirección postal: Apartado postal #27-131
 06761 D. F.

AFLUENTES, A. C.
 Teléfonos: (55) 5563-1485 y (55) 5615-4829
 Correo electrónico: afluentes@laneta.apc.org
 Giotto 58 Entre Leonardo Da Vinci y el Greco
 Colonia Mixcoac
 03910 Alvaro Obregón, D. F.

ALBERGUES DE MÉXICO, I.A. P.
 Teléfono: (55) 5286-2622
 Internet: <http://www.alberguesdemexico.org.mx>
 Saltillo 39 Ato Col. Hipódromo Condesa
 06100 Cuauhtémoc, D. F.

AMIGOS CONTRA EL SIDA, A. C. - ACES
 Teléfono: (55) 5659-7531
 Internet: <http://www.aids-sida.org>
 Av. Universidad # 1330 Edificio. Versalles #
 1402 - C Col. Del Carmen
 04100 Coyoacán, D. F.

ASOCIACIÓN DE ATENCIÓN SOCIAL Y
 EDUCATIVA DE MUJERES CON VIH
 Teléfono: (55) 5672-2739
 Chupicuaro 95 - 2 Colonia Vertiz Narvarte
 03600 Benito Juárez, D. F.

AMIGOS DE NIÑOS INFECTADOS CON
 VIH/SIDA - ANIVIH
 Correo electrónico: anivih@infosel.com
 Nezahualcoyotl 72-303, Colonia Centro
 06060 Cuauhtémoc, D. F.

ÁRBOL DE LA VIDA - Grupo 24 horas
 Tel. (55) 5685-5975
 Calle Aztecas, No. 49 Col. Barrio de la Asunción
 09000 D. F.

ÁRBOL DE LA VIDA ENFERMOS EN SUPERACIÓN, I. A. P.
Teléfono: (55) 5386-0111, 2180 y 0034
Internet: <http://www.pagina.de/arbodelavida>
Clavería 75, Esquina Tebas, Col. Clavería, 02080 Azcapotzalco, D. F.

ASOCIACIÓN EN PRO DE APOYO A SERVIDORES, A. C. - APROASE
Teléfono: (55) 5535-0688
Correo electrónico: aproase@avantel.com
Melchor Ocampo 212 -504 Esquina con Río Yang Tze Colonia Cuauhtémoc
06500 Cuauhtémoc, D. F.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE INFORMACIÓN AVANZADA SOBRE VIH/SIDA, A. C. - AMINASIDA
Teléfono: (55) 5514-6239
Insurgentes Sur 76, despacho 102 Colonia Juárez
06600 Cuauhtémoc, D. F.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE Servicios: ASISTENCIALES EN VIH/SIDA, I. A. P. - AMSAVIH
Teléfono: (55) 5514-6239
Correo electrónico: amsavih@uol.com.mx
Av. Insurgentes Sur 76, despacho 102 Entre Havre y Londres Colonia Juárez
06600 Cuauhtémoc, D. F.

ASOCIACIÓN MEXICANA PARA LA SALUD SEXUAL, A. C. - AMSS
Teléfono: (55) 5573-3460,
Tezoquipa 26, Col. La Joya 14000 Tlalpan, D. F.

BRIGADA CALLEJERA DE APOYO A LA MUJER "ELISA MARTÍNEZ", A. C.
Teléfono: (55) 5542-7835, 5759-6841
Correo electrónico: brigadaac@laneta.apc.org
Corregidora 115-204 Esquina con Santa Escuela, Colonia Centro
15100 Cuauhtémoc, D. F.

CÁRITAS - ARQUIDIOCESIS DE MÉXICO PROGRAMA APRENDIENDO A VIH/VIR
Teléfono: (55) 5682-4658 Exts. 218 o 256
Correo electrónico
caritas@mail.internet.com.mx
Providencia 339 Colonia del Valle
03100 Benito Juárez, D. F.

CENTRO COMUNITARIO DE AYUDA A PERSONAS CON VIH, A. C. - CECOVH
Teléfono y Fax: (55) 5578-9751
Correos electrónicos: cecovihac@terra.com.mx y jfranco70@hotmail.com
Dr. Vértiz 185, Letra C Entre Dr. Erazo y Dr. Velasco Colonia Doctores 06720 Cuauhtémoc

CENTRO CULTURAL DE LA DIVERSIDAD SEXUAL
Teléfono: (55) 5514-2565
Internet: <http://www.lacasita.com.mx/cultura>
Colima 267, Colonia Roma 06720 Cuauhtémoc

CENTRO CULTURAL Y HUMANISTA TLALCALI, A. C.
Teléfonos: (55) 5549-6084 y 2120
Internet:
<http://communities.msn.com/CentroHumanistaTlalcali>
General Anaya 55 - 1 Col. Churubusco
04120 Coyoacán, D. F.

CENTRO DE APOYO A NIÑOS CON SIDA, A. C.
Teléfonos: (55) 5714-5279 y 5693-9210
Profesor Ignacio Ramírez, Manzana 53, lote 14 Colonia Ampliación Gabriel Hernández
07080 Gustavo A. Madero, D. F.

CENTRO DE ATENCIÓN PROFESIONAL A PERSONAS CON SIDA, A. C. - CAPPSIDA
Teléfonos: (55) 5672-4642 y 5674-2729
Internet: <http://vihsida.org.mx>
José Antonio Torres 618 Col. Vista Alegre
06860 Cuauhtémoc, D. F.

CENTRO DE CAPACITACIÓN Y APOYO SEXOLÓGICO HUMANISTA, A. C. - CECASH
Teléfono: (55) 5207-8897
Internet: <http://www.cecash.org>
Avenida Chapultepec 464, departamento 36 Entre Cozumel y Salamanca Colonia Roma
06700 Cuauhtémoc, D. F.

CENTRO DE INVESTIGACIONES TÉCNICAS Y TERAPEUTICAS AVANZADAS EN INMUNODEFICIENCIA - CITAID, A. C.
Teléfonos: (55) 5527-0665 y 5399 7841
Internet: <http://www.citaid.com.mx>
Lago Ontario, No. 15-C Col. Tacuba 11410 D. F.

CENTRO TRANSITORIO DE
CAPACITACIÓN Y EDUCACIÓN
RECREATIVA EL CARACOL, A. C. –
PROGRAMA PREVENSIDA
Teléfono: (55) 5768-1204, Fax (55) 5764-2121
Internet: <http://www.el-caracol.org.mx>
Heliodoro Valle 337 Entre Zoquipa y Boturini
Colonia Lorenzo Boturini
15820 Venustiano Carranza, D. F.

COLECTIVO DE HOMBRES POR
RELACIONES IGUALITARIAS, A. C. –
CORIAC
Teléfono y Fax: (55) 5696-3498
Internet: <http://www.coriac.org.mx>
Diego Arenas Guzmán, No. 189 Col. Iztaccihuatl
03520 D. F.

COLECTIVO SOL, A. C.
Teléfonos y Faxes (55) 5666-68 49 y
(55) 5606-7216
Correo electrónico: colsol@laneta.apc.org y
condomovil@yahoo.com.mx
Cuauhnochtli 11 Cerca de Periférico y Tlalpan
Col. Pueblo Quieto 14040 Tlalpan, D. F.

COMISIÓN DE DERECHOS HUMANOS DEL
DISTRITO FEDERAL
Teléfonos (5) 229-5600 ext. 406, 410 y 417
Avenida Chapultepec 49 Frente a Televisa
Chapultepec Colonia Centro Histórico
06040 Cuauhtémoc, D. F.

COMISIÓN NACIONAL DE DERECHOS
HUMANOS
Teléfono 5631-0040
Carretera Picacho al Ajusco 238 Colonia
Jardines de la Montaña 14210 Tlalpan,

COMPAÑEROS EN AYUDA VOLUNTARIA
EDUCATIVA, A. C. –
AVE DE MÉXICO DIVERSITEL / LA
CONDONERÍA
Teléfonos: (55) 5574-5309 y 5319
Fax: (55) 5574-2891
Diversitel: (55) 5574-3012
Correos electrónicos:
avedemexico@prodigy.net.mx,
carlosnic@hotmail.com, ninel3@hotmail.com y
diversitel@hotmail.com
Tuxpan 2, Despachos 1004 y 1005 Entre
Av. Insurgentes Sur y Tlaxcala Colonia Roma
06760 Cuauhtémoc, D. F.

COMUNIDAD UNIDA EN RESPUESTA AL
SIDA, A. C. - CURAS
Teléfonos: (55) 5264-7363 y 8443
Fax (55) 5584-7577
Correo electrónico: curasac@tutopia.com
Manzanillo 81, piso 1 Esquina con Tlaxcala Col.
Roma Sur 06760 Cuauhtémoc, D. F.

CONASIDA NACIONAL
Teléfonos: (55) 5528-4084, 4848, 4637, 4856,
4865, 5811 y 4874
Internet: <http://www.ssa.gob.mx/conasida>
Calzada de Tlalpan 4585, piso 2, Colonia
Toriello Guerra 14050 Tlalpan, D. F.

CONCIEN-SIDA, A. C.
Correo electrónico: conciensida1@hotmail.com
Av. 16 de septiembre, No. 49 Edificio 2 Int. 2
Col. Juárez Centro 54405 D. F.

CONDON.PON
Teléfono y Fax: 5339 5407
Internet: <http://www.condonpuntopon.com>
Arquitectura No. 33 bis Int. 501 Col. Copilco
Universidad 04360 D. F.

COORDINACIÓN DE DEFENSA DE
COMUNIDADES INDEPENDIENTES, A. C. –
CODECOI
Teléfono: (55) 5634-6118, Fax: (55) 5633-3802
Correo electrónico:
codecoiacmx@yahoo.com.mx
Avenida Canal de Apatlaco 15A, Interior 4 Col.
Apatlaco 09430 Iztapalapa, D. F.

FARMACÉUTICOS MAYPO, S. A. DE C. V.
Teléfonos (5) 696-9300 y 673-1910
Lada: 01-800-849-2000
Página web: <http://www.maypo.com.mx>
Ayuntamiento 201 Colonia Miguel Hidalgo
14000 Tlalpan, D. F.

FARMACIAS ESPECIALIZADAS - PASTEUR
Teléfonos (5) 588-4682, 4621 y 4780
Internet: www.farmacoesp.com.mx
Doctor Pasteur 93 Colonia Doctores, D. F.

FONSIDA
Tel. 5526 0054, Fax: 5526 7837
Internet: <http://www.fonsida.org.mx>
Brasil, No. 33 esq. Venezuela Col. Centro
06020 D. F.

FRENTE NACIONAL DE PERSONAS
AFECTADAS POR EL VIH/SIDA. A. C. -
FRENPAVIH
Teléfono: (55) 5680-1566, Fax: (55) 5660-2592
Internet: <http://www.frenpavivh.org.mx>
Calle Tordo #22, Edificio 1, 2º Piso, Interior "D"
Esquina con Jalisco
Colonia Tacubaya 11870 Miguel Hidalgo, D. F.

FUNDACIÓN CASA ALIANZA MÉXICO
Teléfono: (55) 510-9425, 26 y 38
Fax: (55) 510-2106
Internet: <http://www.casa-alianza.org>
Reforma 111 Col. Guerrero
06300 Cuauhtémoc, D. F.

FUNDACIÓN CLÍNICA Y PREVENCIÓN
DEL VIH/SIDA, A. C.
Teléfono: (55) 5655-9011, Fax: (55) 5655-8211
Correo electrónico: jizazola@funsalud.org.mx
Av. Periférico Sur 4809 Casi esquina con
Viaducto Tlalpan
Colonia El Arenal Tepepan 14610 Tlalpan, D. F.

FUNDACION DE APOYO A LA JUVENTUD,
I. A. P.
Teléfonos: (55) 5553-1521 y 5553-1584
Fax: (55) 5286-9755
Internet: <http://www.faj.acenet.net>
Mazatlán, No. 33 Col. Condesa 06140 D. F.

FUNDACIÓN EUDES, A. C.
Teléfono: (55) 5577 7193
Correo electrónico: subger@pap.autrey.com
Arica, No. 120 Col. Tepeyac Insurgentes
07020 D. F.

FUNDACIÓN MEXICANA PARA LA LUCHA
CONTRA EL SIDA, A. C.
Teléfonos: (55) 5515-7913 Y (55) 5273-8741
Fax: (55) 5273-3807
Internet: <http://www.sidamexico.org>
Calle 19 No. 75, Entre Av. Revolución y Av. 2
Col. San Pedro De Los Pinos
03800 Benito Juárez, D. F.

FUNDACIÓN SER HUMANO
INTERNACIONAL, I. A. P.
Teléfono y Fax: (55) 5588-7629, 0227 y 0228
Internet: <http://www.serhumano.org.mx>
Fray Servando Teresa de Mier 104 Entre Isabel
la Católica y Bolívar
Col. Centro 06000 Cuauhtémoc, D. F.

GAY.COM
Responsable: Eduardo Castro
Teléfono: (55) 5574-1499
Citlatepec No. 8 Int. 1002 Col. Condesa
06100 D. F.

GENERACIONES EN LUCHA CONTRA EL
SIDA, A. C. – GENLUSIDA
Correo electrónico: genlusida@yahoo.com.mx
Administración Palacio Postal
06000 México, D. F.

GRUPO DE APOYO DE PERSONAS
ENLAZADAS CONTRA EL SIDA – GAPES
Teléfonos: (55) 5223-6572, 5974-3750 y
5111-4255
Correo electrónico: gapes53@hotmail.com
Hospital General de Zona 53 del Instituto
Mexicano del Seguro Social - IMSS
Carretera México Texcoco sin número Los
Reyes, La Paz

GRUPO DE JESÚS, A. C. - AUTOAPOYO
VIH/SIDA
Teléfonos: (55) 5512-7447 y 5306-4366
Fax: (55) 5512-7447
Correo electrónico: grupjesus@hotmail.com
Artículo 123, número 134, Entre Humbolt y
Bucareli Col. Centro
06050 Cuauhtémoc, D. F.

GRUPO VIHDA
Teléfono: (55) 5657-8207, Fax: (55) 5657-5171
Correo electrónico: vihda@hotmail.com
Sur 111 B – 2408, Col. Gabriel Ramos Millán
08720 Iztacalco, D. F.

GRUPO VIH...CTORIA
Teléfono y Fax (55) 5273-3841
Correo electrónico: majavian@correoweb.com
Calzada Ticomán 1351, Col. Ticomán
07330 Gustavo A. Madero, D. F.

HERMANAS OBLATAS DEL SANTISIMO
REDEDENTOR
Teléfonos: (55) 5542-7066 y 5517 5632
Margil, No. 15 Col. Centro 15100 D. F.

HOPEWORLDWIDE, MÉXICO, I. A. P.
Teléfonos: (55) 5741-1177, 5741-2288, 5593-
0459 y 0453
Internet: <http://www.hopeworldwide.org>
Xocongo 242 Colonia Tránsito
06820 Cuauhtémoc, D. F.

HUMANOS DEL MUNDO CONTRA EL SIDA, A. C. - HUMSIDA
Teléfono: (55) 5510-0540
Gante 11, Interior. 10 Col. Centro
06010 Cuauhtémoc, D. F.

IGLESIA ANGLICANA DE MÉXICO
Teléfonos: (55) 5616-3193 y (55) 5550-6386
Correo electrónico: diomex@planet.com.mx
Av. San Jerónimo # 117 Col. San Angel
01000 Alvaro Obregón, D. F.

IGLESIA DE LA COMUNIDAD METROPOLITANA RECONCILIACIÓN – ICM
Teléfono: (55) 5396-7768, Fax: (55) 5341-0642
Internet: <http://www.geocities.com/icmr2005>
Norte 77, número 3218 Col. Obrero Popular
02840 Azcapotzalco, D. F.

INSTITUTO DE TERAPIA SEXUAL INTEGRAL, A. C.
Teléfono y Fax (55) 5574-1949
Pagina web: <http://www.hypnoland.com.mx>
Insurgentes Sur 444 – 3 Colonia Roma
06760 Cuauhtémoc, D. F.

INSTITUTO MEXICANO DE INVESTIGACIÓN DE FAMILIA Y POBLACIÓN, A. C. - IMIFAP
Teléfonos: (55) 5598-5673 y (55) 5611-5876
Málaga Norte 25, Col. Insurgentes Mixcoac
03920 Benito Juárez, D. F.

LA CASA DE LA SAL, A. C.
Teléfono: (55) 5514-0628, Fax: (55) 5207-8042
Correo electrónico: casadelasal@prodigy.net.mx
Córdoba # 76 Entre Durango y Colima
Col. Roma 06700 Cuauhtémoc, D. F.

LA MANTA DE MÉXICO, A. C.
Teléfonos: (55) 5574-1373 y 8596-3535
Correos electrónicos: ayudaneit@hotmail.com y moiseslc@mexico.com
Guanajuato 131 - 302 Entre Jalapa y Orizaba
Col. Roma 06700 Cuauhtémoc, D. F.

LABORATORIOS DE ESPECIALIDADES INMUNOLÓGICAS, S. A. DE C. V.
teléfonos (5) 538-3139, 5849 y 5305
Correo electrónico: albergues@compuserve.com.mx
5 de febrero 437, Colonia Algarín
06880 Cuauhtémoc, D. F.

LETRA S
Teléfono: (55) 5672-7096
Correo electrónico: letraese@letraese.org.mx
Canarias 45 Colonia San Simón Ticumac
03660 Benito Juárez, D. F.

MUJERES POR LA SALUD EN LUCHA CONTRA EL SIDA, A. C. - MUSA
Teléfono: (55) 5702-8717, Fax: (55) 5581-5041
Correo electrónico: claudiacolimoro@hotmail.com
Berriozabal, No. 39 Col. Morelos 15270 D. F.

ONUSIDA
Teléfonos: (55) 5263-9601 y 5263-9732
Fax: (55) 5254-7235
Presidente Masarik, No. 29 piso 9 Col. Chapultepec Morales 11570 D. F.

ORGANIZACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL EN SIDA, A. C. - ORAIN
Teléfono: (55) 5588-7785
Correo electrónico: orainfem@prodigy.net.mx
José Terres 71 Col. Doctores
06720 Cuauhtémoc, D. F.

PROFESIONALES FRENTE A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, A. C. – PROFIN VIH
Teléfono: (55) 5399-3671, Fax: (55) 5527-6205
Internet: <http://www.profinvih.org>
Lago Enares 40, Colonia Torre Blanca
11480 Miguel Hidalgo, D. F.

PROYECTO APRENDO, ME DIVIERTO Y SIGO VIVIENDO, UGA, A. C.
Correo electrónico: aprendo@prodigy.net.mx
Av. Talleres Gráficos, # 42-C Int. 101
Col. Agrícola Pantitlan 08100 D. F.

PROYECTO ECUMENE
Teléfono: (55) 5536-4857 y (55) 5612-4956
Parroquia Señora Nuestra Esperanza Trípoli s/n esquina Popocatepetl
Col. General Anaya 03330 Benito Juárez, D. F.

RED MEXICANA DE PERSONAS QUE VIVEN CON VIH/SIDA, A. C.
Teléfono: (55) 5273-7308, Fax: (55) 5515-5583
Correos electrónicos: redvihsida@laneta.apc.org y anuar_luna@hotmail.com
Astrónomos 38-1 Colonia Escandón
11800 Miguel Hidalgo, D. F.

REMAR MÉXICO, A. C.
Teléfono: (55) 5558-4496
Oriente 243 C, No. 67 Col. Agrícola Oriental
Iztacalco, D. F.

SALUD INTEGRAL PARA LA MUJER, A. C.
- SIPAM
Teléfonos: (55) 5532-4763, 5539-8703
Correo electrónico: sipam@laneta.apc.org
Vista Hermosa 89, esquina con Bélgica Colonia
Portales 03300 Benito Juárez, D. F.

SALUD, SIDA, DERECHOS Y LIBERTAD, A.
C. – SSIDEI.
Teléfono y Fax: (55) 5511-7445
Correo electrónico: ssidei@prodigy.net.mx
Insurgentes sur 216 – 505 Colonia Roma
06700 Cuauhtémoc, D. F.

SALUD Y JUSTICIA, A. C.
Teléfono y Fax: (55) 5606-1810
Correo electrónico: salusticia@laneta.apc.org
Michoacán 77 Colonia Condesa
06140 Cuauhtémoc, D. F.

SER HUMANO, A. C. - CENTRO
MULTIDISCIPLINARIO PARA LA
PREVENCIÓN Y ATENCIÓN DEL SIDA
Teléfono: (55) 5578-723, Fax: (55) 5578-7406
Internet: <http://www.serhumano.org.mx>
Fray Servando Teresa de Mier 104 Col. Centro
06000 Cuauhtémoc, D. F.

Servicios: PREVENTIVOS DE APOYO, A. C. –
SEPREDA
Teléfono: (55) 5518-3810
Correo electrónico: sepredac@hotmail.com
República de Uruguay, No. 79 Desp. 101
Col. Centro 06000 D. F.

SIGNOS DE VIHDA
Teléfonos: (55) 9116-1160, 5865-4550
Internet:
<http://www.geocities.com/signosdevihda>
Normandía No 38 Depto. 23
Col. Ma. del Carmen 03540 D. F.

SOCIEDAD MEXICANA DE SEXOLOGÍA
HUMANÍSTICA INTEGRAL, A. C. -
SOMESHI
Teléfonos: (55) 5689-2064 y 5355-7172
Fax: (55) 5689-2064
General Anaya 55 – 5A, Col. Churubusco
04210 Coyoacán, D. F.

SOLIDARIDAD CON LOS NIÑOS, A. C.
Teléfonos: (55) 5516-6736 y 5273-3060
Camino a Belén, No. 85 Int. H-124 Felix Cuevas
y Fracc. Cuernavaca
Col. Observatorio Condominio Scars
01120 D. F.

SOCIEDAD Y SIDA
Teléfono: (55) 5564-5579, Fax: (55) 5564-3580
Querétaro 219-G Col. Roma
06700 Cuauhtémoc, D. F.

TEATRO & SIDA, A. C.
Teléfono y Fax: (55) 5597-8032
Correos electrónicos: teatroysida@hotmail.com,
teatroysidamexico@yahoo.com y
arlequinoz@yahoo.com
Manuel González 302 Edificio Arteaga, Entrada
D Depto. 1016
Entre Lerdo y Guerrero Col. Tlatelolco
06900 Cuauhtémoc, D. F.

TELSIDA
Teléfono: (55) 5666-7432 y 5207-4077
Lada sin costo: 01 (800) 712-0886 y
01 (800) 712-0889
Internet: <http://www.ssa.gob.mx/conasida>
<http://www.aids-sida.org/DirProgsEstatales.html>

UNIDOS CONTRA EL SIDA, A. C.
Teléfono y Fax: (55) 5553-21 91
José Vasconcelos 65-11 Col. San Miguel
Chapultepec 11850 Miguel Hidalgo, D. F.

UNIÓN DE COLECTORES VOLUNTARIOS
MEXICANOS – VOL-SIDA, A. C.
Teléfono: (55) 2633-2843
Correo electrónico: vol_sida@hotmail.com
Super manzana 3, manzana 10, Edificio 2 – A
Col. Ejercito Constitucionalista
09220 Iztapalapa, D. F.

VANGUARDIA MEXICANA DE PERSONAS
AFECTADAS POR EL VIH/SIDA –
VANMPAVIH
Teléfonos y Fax: (55) 5272-8190 y 5515-2133
Correo electrónico: vanmpavih1@yahoo.com
Tordo No. 22 Edif. 1 2do. piso Despacho D
Col.Tacubaya 11870 D. F.



ANEXO II



SERVICIOS ESPECIALIZADOS PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES CON VIH/SIDA

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y TERAPÉUTICA AVANZADA EN
INMUNODEFICIENCIAS, S. C. -CITAID.

Dr. Manuel Feregrino Goyos,

Teléfonos (5) 527-0665 y 399-7841. Fax (5) 527-3223,

Página web: <http://www.citaid.com.mx>

Lago Ontario 15, colonia Tacuba, 11410 Miguel Hidalgo, D. F.

HOSPITAL DE MÉXICO " DR FEDERICO GOMEZ"

Teléfonos (01-5) 228-9917 y 761-0181

Doctor Marquez 162 Colonia Doctores 06720, D. F.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Teléfono (01-5) 623-2668

Doctor Balmis 148 Colonia Doctores 06726, D. F.

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "DR. FEDERICO GÓMEZ"

Teléfonos: 52 28 99 17; 57 61 01 81, 57 61 19 63

Dr. Márquez No. 162 Col. Doctores 05720 Delegación Cuauhtémoc, D.F.

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Teléfono: 5747-75-60

Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160 México, D.F.

HOSPITAL "MANUEL GEA GONZÁLEZ"

Tel: 5665-55-65

Calz. de Tlalpan No. 4800, D. F.

HOSPITAL PARA EVITAR LA CEGUERA.

Dra. Gabriela Ortega Larrocea,

Teléfono (5) 659-2197

Correo electrónico eurekas@netscape.net

Vicente García Torres 46, Col. San Lucas, 04030 Coyoacán, D. F.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
Teléfono (01-5) 628-9447, fax 573-4651
Ave San Fernando 22 Colonia Zona de Hospitales 14000, D. F.

INSTITUTO NACIONAL DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA
EPIDEMIOLÓGICOS - INDRE
Tel. 5396-9932, Fax: 5341-3264,
Carpio 470, Col. Santo Tomas, 11340 Miguel Hidalgo, D. F.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
Teléfono: 5666 45 39
Calz. De Tlalpan No. 4502 Delegación Tlalpan, D. F.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA
Insurgentes Sur No. 3877 Col. La Fama Delegación Tlalpan 14269 México, D.F.

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
Dr. Luis Enrique Soto, Biólogo Roberto Rodríguez
Teléfono (5) 655-9675
Vasco de Quiroga 15 Col. Sección Dieciséis 14000 Tlalpan, D. F.

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
Teléfonos (01-5) 606-0002, fax 666-6937 ext. 190
Insurgentes Sur 3700 C Primer Piso Colonia Insurgentes Cuicuilco 04530, D. F.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
Teléfonos (01-5) 520-9900, fax 520-2593
Montes Urales 800 Colonia Lomas Virreyesm11000, D. F.

MEDICA SUR
Teléfono (5) 665-6383 y 606-5183
Puente de Piedra 150 Colonia Toriello Guerra 14050 Tlalpan, D. F.

PETROLEOS MEXICANOS
Teléfono (5) 645-1684
Correo electrónico: fredydo@prodigy.net.mx
Periferico Sur 4091 Colonia Fuentes del Pedregal 14140 Tlalpan, D. F.



ANEXO III



TRABAJOS PUBLICADOS DE INVESTIGACIONES SOBRE EL VIH/SIDA REALIZADAS EN MÉXICO

BASUALDO M DEL C., MORAN K., ALCANTARA P., GONZALEZ E., PUENTES E., SOLER C.

INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS,
SECRETARÍA DE SALUD

Salud Publica Mex 2004; 46:49-55

"Detección de anticuerpos IgA y PCR como primeras opciones en el diagnóstico de infección perinatal por el VIH-1 "

HUERTA-REYES M., BASUALDO M DEL C., LOZADA L., JIMENEZ-ESTRADA M., SOLER C., REYES-CHILPA R.

DEPARTAMENTO DE PRODUCTOS NATURALES, INSTITUTO DE QUÍMICA

Biol Pharm Bull 2004; 27:916-920.

"Inhibición del VIH-1 a través de los extractos de los especies *Clusiaceae* de México"

"HIV-1 inhibition by extracts of Clusiaceae species from Mexico".

THEODORE F., GUTIERREZ J., TORRES P., LUNA G.

DIRECCION DE ECONOMIA Y POLITICAS DE LA SALUD,
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PUBLICA,

Salud Publica Mex 2004; 46:104-112

"El Sexo recompensado: una práctica en el centro de las vulnerabilidades (ITS/VIH/SIDA) de las jóvenes mexicanas"

VOLKOW P., VELASCO S., MUELLER N., PONCE DE LEON S.,
SIERRA-MADERO J., *ET AL.*

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA,
DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Int J STD AIDS 2004; 15:337-342

"Infección del VIH en México asociado a la transfusión relacionado a los donadores de sangre pagados; epidemia del VIH"

"Transfusion-associated HIV infection in Mexico related to paid blood donors; HIV epidemic."

ESCOBAR Y., VENTURELLI C., ESCOBAR-ISLAS E., HOYO-VADILLO C.
DIVISIÓN DE FARMACOLOGÍA, CINVESTAV, IPN

Proc West Pharmacol Soc 2003; 46:109-110.

"Farmacocinética de estavudina por la administración oral a los voluntarios mexicanos sanos"

"Pharmacokinetics of stavudine by oral administration to healthy Mexican volunteers"

JAUREGUI L., RUIZ G., GUERRERO L., NINO S., PEASEY A., SIERRA J.
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA, INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

Rev Invest Clin 2003; 55:10-17

"Evaluación de HAART en los pacientes con la infección del VIH en México"

"Evaluation of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a cohort of patients with HIV infection in Mexico"

RELY K., BERTOZZI S., AVILA-FIGUEROA C., GUIJARRO M.
UNIDAD DE SALÚD ECONÓMICA, IMSS

Health Policy Plan 2003; 18:290-298

"Costo-efectivo de las estrategias para reducir la transmisión del VIH madre-hijo en México, un planteamiento de baja prevalencia"

"Cost-effectiveness of strategies to reduce mother-to-child HIV transmission in Mexico, a low-prevalence setting"

LARRALDE C., HUERTA L.

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS, UNAM

Cytometry 2002; 47:100-106

"Fusión celular en la infección por el VIH-1: aportaciones en la comprensión de los mecanismos patogénicos del SIDA"

VOKOW P.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

AIDS 2002; 17:1263-1267

"La experiencia mexicana con el impacto en la supresión del tratado de sangre-plasma para prevenir la transmisión del VIH: lo que la historia ignora puede ser repetido"

"The Mexican experience with the impact of banning the blood-plasma trade in preventing HIV transmission: what history ignores is meant to be repeated"

GÓMEZ-ROMÁN R., MANOUTCHARIAN K., SANTAMARÍA H., ACERO G.,
GEVORKIAN G.

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS, UNAM

JAIDS 2002; 31:147-153

"Mimotopes fago desplazados reconociendo un anticuerpo monoclonal anti-VIH-1 gp120 murino biológicamente activo"

"Phage-displayed mimotopes recognizing a biologically active anti-HIV-1 gp120 murine monoclonal antibody"

GÓMEZ-ROMAN V., VAZQUEZ J., SOLER C., BASUALDO M., ESTRADA F.

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS, UNAM

AIDS Res Hum Retroviruses 2000; 16:441-452

"Quasiespecies de nef/LTR de los pacientes mexicanos infectados con VIH tipo 1 con diferentes patrones de progresión y sus patogénesis en los ratones hu-PBL-SCID"

"Nef/long terminal repeat quasispecies from HIV type 1-infected Mexican patients with different progression patterns and their pathogenesis in hu-PBL-SCID mice"

VIVEROS M., DICKEY C., COTROPIA J., GEVORKIAN G., LARRALDE C., *et al.*
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS, UNAM

Virology 2000; 270:135-145

"Caracterización de un epítoto nuevo del VIH-1 en la región inmunodominante del gp41"

"Characterization of a novel human immunodeficiency virus type 1 neutralizable epitope within the immunodominant region of gp41"

LARRALDE C., PAZ E., VIVEROS M., PADILLA A., SOLER C., GOVEZENSKY T.
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS, UNAM

Gac Med Mex 1998; 134:385-396.

"Análisis numérico de los imágenes digitalizados de western blot. En el caso de VIH"

"Numerical analysis of western blot digitalized images. The case of HIV"

GEVORKIAN G., SOLER C., VIVEROS M., PADILLA A., GOVEZENSKY T.,
LARRALDE C.

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS, UNAM

Clin Diagn Lab Immunol 1996; 3:651-653

"Reactividad serológica de un péptido sintético de la gp41 del VIH-1 con sera de la población mexicana"

"Serologic reactivity of a synthetic peptide from human immunodeficiency virus type 1 gp41 with sera from a Mexican population"