



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

**“LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 (VIH-1)”.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA
LEDESMA ANGEL LUIS ALBERTO

ASESOR: QFB: LADISLAO PALOMAR MORALES

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

JURADO
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1). Revisión bibliográfica.

Que presenta el pasante: Luis Alberto Ledesma Angel
Con número de cuenta: 302211982 para obtener el título de: Químico Farmacéutico Biólogo.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Junio de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Q.F.B. René Damián Santos	
VOCAL	Q.F.B. Ladislao Palomar Morales	
SECRETARIO	M. en C. María Guadalupe Avilés Robles	
1er. SUPLENTE	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	
2do. SUPLENTE	M. en C. Paola Edith Briseño Lugo	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	V
ABREVIATURAS.....	VII
OBJETIVO.....	XI
1. INTRODUCCIÓN	1
2. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 (VIH-1)	5
ESTRUCTURA	5
GENOMA	7
CLASIFICACIÓN	10
CICLO BIOLÓGICO	11
Entrada a la célula	12
Transcripción inversa.....	14
Expresión génica.....	18
Regulación	21
Ensamblaje, brotación y maduración	23
3. LA INFECCIÓN POR EL VIH	25
PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH	25
Mecanismos de pérdida de linfocitos T en la infección por el VIH	25
Otros mecanismos que contribuyen a la pérdida de linfocitos T.....	26
Pérdida de funciones del LT.....	27
Repercusión de la infección por el VIH sobre otras células inmunitarias	27
Infección del sistema nervioso por el VIH.....	28
FASES DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.....	28
Infección aguda	29
Infección crónica	30
SIDA.....	32
Infecciones oportunistas	32
Tumores	34
Enfermedad del sistema nervioso central	39
SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN PARA LA INFECCIÓN POR EL VIH.....	39

4.	LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA AL VIH	42
	RESPUESTA INNATA.....	42
	Células dendríticas	42
	Células dendríticas plasmacitoides.....	43
	Células NK.....	44
	Otras células	45
	Factores solubles	45
	RESPUESTA ADAPTATIVA.....	48
	Linfocitos T CD4 ⁺	48
	Inmunidad celular.....	49
	Linfocitos T CD8 ⁺	49
	Inmunidad humoral.....	50
	POR QUÉ EL VIRUS GANA LA BATALLA	51
5.	DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.....	53
	PRUEBAS SEROLÓGICAS	55
	Pruebas rápidas	56
	ELISA.....	56
	Antígeno p24	60
	PRUEBAS CONFIRMATORIAS	60
	Western Blot	60
	Inmunofluorescencia indirecta (IFI).....	62
	Radioinmunoprecipitado (RIPA)	63
	PRUEBAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR.....	64
	Determinación de DNA proviral	64
	Carga viral.....	64
6.	FÁRMACOS ANTIVÍRICOS PARA LA INFECCIÓN POR VIH.....	68
	INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITIAN)	71
	Abacavir.....	73
	Didanosina.....	74
	Emtricitabina	75
	Estavudina (d4T).....	76
	Lamivudina	77

Tenofovir	78
Zidovudina	80
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITINN)	82
Efavirenz	84
Etravirina	85
Nevirapina	86
Rilpivirina	88
INHIBIDORES DE LA PROTEASA	88
Atazanavir	91
Darunavir	93
Fosamprenavir	94
Indinavir	95
Lopinavir	96
Ritonavir	97
Saquinavir	98
Tipranavir	99
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA	100
Dolutegravir	101
Elvitegravir	102
Raltegravir	103
INHIBIDORES DE LA ENTRADA	104
INHIBIDORES DE LA FUSIÓN	105
Enfuvirtida	106
INHIBIDORES DEL CORRECEPTOR CCR5	108
Maraviroc	108
7. EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH	110
EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH EN EL MUNDO	110
EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH EN MÉXICO	111
FORMAS DE TRANSMISIÓN DEL VIH	112
Contacto sexual	114
Transmisión perinatal	114
Transfusión sanguínea o exposición a hemoderivados	115

Accidente laboral de tipo biológico	115
Vía parenteral.....	116
MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.....	116
Prevención de la transmisión de VIH por contacto sexual.....	117
Prevención de la transmisión perinatal por el VIH	117
Prevención de la transmisión de VIH en donaciones biológicas	117
Prevención de la transmisión de VIH en trabajadores de la salud	118
Prevención de la transmisión en UDIs	119
QUIMIOPROFILAXIS.....	119
MEDIDAS DE CONTROL	120
Recomendaciones a las personas que viven con VIH/SIDA	121
8. CONCLUSIONES	122
9. REFERENCIAS.....	123

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema de un virión de VIH-1 maduro	5
Figura 2.	Proteínas de la cubierta de VIH-1.....	6
Figura 3.	Cápside del VIH-1.....	7
Figura 4.	Genoma del VIH-1	8
Figura 5.	Proteínas codificadas del VIH-1.....	9
Figura 6.	Clasificación de las cepas de VIH-1 en grupos y subtipos.	11
Figura 7	Ciclo biológico del VIH-1.....	12
Figura 8.	Proceso de transcripción inversa	16
Figura 9.	Producción de las proteínas del VIH-1	20
Figura 10.	LTR del VIH-1	22
Figura 11.	Viriones del VIH-1 en gemación de células infectadas.....	25
Figura 12.	Evolución clínica de la infección por el VIH	28
Figura 13.	Respuestas inmunitarias humorales y celulares antivíricas.....	30
Figura 14.	Respuesta antivírica.	42
Figura 15.	Respuestas inmunitarias específicas contra el VIH.	48
Figura 16.	Orden de aparición de algunos marcadores para la identificación de la infección por VIH	53
Figura 17.	Comparación de los tiempos de detección en diferentes generaciones de ELISA ...	57
Figura 18.	Esquema de la prueba inmunoenzimática (ELISA).....	58
Figura 19.	Resultados posibles en la prueba de WB	62
Figura 20.	Esquema de la prueba TMA-HPA	66
Figura 21.	Fases del ciclo biológico del VIH bloqueadas por las diferentes clases de antirretrovirales.....	70
Figura 22.	Mecanismo de acción de los ITIAN.....	72
Figura 23.	Abacavir	73
Figura 24.	Didanosina	74
Figura 25.	Emtricitabina	75

Figura 26.	Estavudina	76
Figura 27.	Lamivudina.	77
Figura 28	Tenofovir	78
Figura 29	Zidovudina	80
Figura 30	Mecanismo de acción de los ITINN	82
Figura 31.	Efavirenz	84
Figura 32.	Etravirina	85
Figura 33.	Nevirapina	86
Figura 34.	Rilpivirina	88
Figura 35.	Mecanismo de acción de los inhibidores de la proteasa	89
Figura 36.	Atazanavir	91
Figura 37.	Darunavir	93
Figura 38.	Fosamprenavir	94
Figura 39.	Indinavir	95
Figura 40.	Lopinavir	96
Figura 41.	Ritonavir	97
Figura 42.	Saquinavir	98
Figura 43.	Tipranavir	99
Figura 44.	Mecanismo de acción de los inhibidores de la integrasa	100
Figura 45.	Dolutegravir	101
Figura 46.	Elvitegravir	102
Figura 47.	Raltegravir	103
Figura 48	Dianas para la inhibición de la entrada del VIH	105
Figura 49.	Mecanismo de acción de los inhibidores de la fusión	106
Figura 50.	Maraviroc	108
Figura 51.	Estimación del número de personas viviendo con VIH en México	111

ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ADCC	Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos
AID	Desaminasa inducida por la activación
AP-1	Proteína activadora-1
APOBEC3G	Apolipoproteína B enzima catalítica editora de RNAm 3G análoga a polipéptido
AZT	Zidovudina
BCL6	Proteína 6 del linfoma de células B
BCRP	Proteína resistente al cáncer de mama
CA	Cápside
CAF	Factor antiviral de las células T CD8 ⁺
CCR5	Receptor de quimiocinas CC tipo 5
CD	Grupo de diferenciación linfocitaria
CDC	Centros para el control y la prevención de enfermedades
CENSIDA	Centro nacional para la prevención y control del VIH y el SIDA
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
CMV	Citomegalovirus
CNAR	Respuesta antiviral no citotóxica
CPA	Célula presentadora de antígeno
CPH	Complejo principal de histocompatibilidad
CRF	Formas recombinantes circulantes
CTL	Linfocito T citotóxico
CXCR4	Receptor de quimiocinas CXC tipo 4
CYP	Citocromo P450
CYPA	Ciclofilina A
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
dL	Decilitro
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNAc	Ácido desoxirribonucleico complementario
Eif-2α	Factor eucariótico de iniciación 2 α
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima
Env	Envoltura
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
FITC	Isotiocianato de fluoresceína
FTC	Emtricitabina
g	Gramo
Gag	Antígeno específico de grupo

GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
gp	Glucoproteína
GpP	Glucoproteína P
h	Hora
HBV	Virus de la hepatitis B
HCV	Virus de la hepatitis C
HLA	Antígeno leucocitario humano
HR1	Repetición heptad helicoidal N-terminal
HR2	Repetición heptad helicoidal C-terminal
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IL-R	Receptor de interleucina
Imp	Importina
IN	Integrasa
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
ITS	Infección de transmisión sexual
JC	Virus John Cunningham
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramo
LB	Linfocito B
LGP	Linfadenopatía generalizada persistente
LT CD4⁺	Linfocito T CD4 ⁺
LT CD8⁺	Linfocito T CD8 ⁺
LT	Linfocito T
LTR	Repeticiones terminales largas
MA	Matriz
MBL	Lectina unidora de manosa
mg	Miligramo
min	Minuto
MIP	Proteínas inflamatorias de macrófagos
mL	Mililitro
μl	Microlitro
NASBA	Amplificación basada en secuencia de ácidos nucleicos
NAT	Prueba de ácido nucleico
NC	Nucleocápside

NCR	Receptores naturales de citotoxicidad
Nef	Factor negativo
NFAT-1	Factor nuclear de las células T activadas
NF-κB	Factor nuclear kappa B
NK	Linfocito natural killer
NLS	Señales de localización nuclear
nm	Nanómetro
NPj	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>
NRE	Elemento regulador negativo
OMS	Organización mundial de la salud
ONUSIDA	Programa conjunto de las naciones unidas sobre el VIH/SIDA
OPS	Organización panamericana de la salud
p	Proteína
p17	Proteína de matriz de VIH-1
p24	Proteína viral central
p7	Proteína de nucleocápside de VIH-1
PAGE-SDS	Electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PEP	Profilaxis posexposición
pg	Picogramos
PKR	Proteína cinasa R
Pol	Polimerasa
PrEP	Profilaxis preexposición
R5	Virus con tropismo para CCR5
R5X4	Virus con tropismo dual (para CCR5 y CXCR4)
Rev	Regulador de la expresión viral
RIPA	Radioinmunoprecipitación
RNA	Ácido ribonucleico
RNA_{bc}	RNA bicatenario
RNA_m	RNA mensajero
RNA_{sH}	Ribonucleasa H
RNA_t	RNA de transferencia
RNP	Complejo ribonucleoproteico
RRE	Elemento de respuesta rev
RT	Transcriptasa reversa
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa
SI	Sincitios
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SK	Sarcoma de kaposi
SNC	Sistema nervioso central
SS	Secretaria de Salud
ssRNA⁺	RNA monocatenario de sentido positivo
SU	Superficie
T7	Bacteriófago T7
TAF	Tenofovir Alafenamida
TAM/NAM	Mutaciones asociadas a timidina o nucleósidos
TAR	Elemento de respuesta de activación de tat
TAR	Tratamiento antirretroviral
TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
Tat	Transactivador transcripcional
TB	Tuberculosis
TDF	Tenofovir Disoproxilfumarato
TFIID	Factor de transcripción II D
Th1	Linfocito T helper 1
Th2	Linfocito T helper 2
TLR	Receptor tipo toll
TM	Transmembrana
TMA/HPA	Amplificación mediada por transcripción/Análisis de protección de hibridación
TNF	Factor de necrosis tumoral
UDI	Usuarios de drogas intravenosas
UGT	Glucuroniltransferasa
V1-V5	Regiones variables o dominios hipervariables
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHH-8	Virus del herpes humano-8
VHSK	Virus del herpes del SK
Vif	Factor de infectividad viral
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VIH-1	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2
VIS	Virus de inmunodeficiencia simia
VPH	Virus del papiloma humano
Vpr	Proteína viral reguladora
Vpu	Proteína viral desconocida
WB	Western blot
X4	Virus con tropismo para CXCR4

OBJETIVO

Realizar una investigación documental sobre el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1), a través de la revisión de información bibliográfica, hemerográfica y digital; con la finalidad de apoyar el estudio y comprensión de este tema por los alumnos que cursen la asignatura de virología e inmunología en la carrera de BQD o afín.

1. INTRODUCCIÓN

La humanidad, desde sus inicios, se ha visto enfrentada a plagas que han diezmado pueblos enteros. A través de la historia, las enfermedades infecciosas han desempeñado un papel importante en el bienestar de las naciones. Algunas han desaparecido, en otras los agentes causales han mutado y nuevas han surgido. En la edad antigua fue la Lepra, en la edad media fue la Peste Negra y hoy, en el siglo XXI, el SIDA (Miranda, 2009).

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) y su estadio final, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), son hoy uno de los principales problemas de salud pública en el mundo, con más de 35 millones de personas que ya han fallecido, 37 a 41 millones que viven con VIH/SIDA y 6 800 nuevas infecciones diarias (Mandell, 2012; Soto, 2004).

En 1981, en los Estados Unidos de América se reportaron los primeros casos de una enfermedad desconocida que producía una intensa inmunodepresión en varones homosexuales, quienes padecían de infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis jirovecii* entre otras) y/o neoplasias malignas poco frecuentes (sarcoma de Kaposi). En 1983, el doctor Luc Montagnier del Instituto Pasteur de París, reportó el descubrimiento del agente etiológico que llamó virus asociado a linfadenopatía (LAV), denominación que coexistió temporalmente con la propuesta por el médico estadounidense Robert Gallo: HTLV-III. En 1987 un subcomité de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso el nombre virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Boza, 2016).

El VIH es una partícula esférica de 100 a 120 nm de diámetro, rodeada por una bicapa lipídica (envoltura) que toma de la célula huésped, en la que se insertan las espículas formadas por las glicoproteínas virales, gp120 y gp41. El nucleoide central o nucleocápside, se refiere a la porción central de virus, es una estructura cilíndrica proteica que alberga en su interior la información genética en dos cadenas idénticas de RNA. El material genético viral posee tres genes estructurales (pol, gag, env) y seis genes accesorios (nef, tat, rev, vpr, vif y vpu). En el estado de provirus se encuentra flanqueado por unas secuencias repetidas largas (LTR) que participan en

la integración del genoma vírico en el genoma del hospedero y que contienen los elementos reguladores de la transcripción viral y de la poliadenilación (Rosas, 2013).

El VIH es un virus perteneciente a la familia *Retroviridae* y al género *lentivirus*, caracterizados por producir infecciones con largos periodos de latencia que conduce a un desarrollo tardío de la enfermedad. En la actualidad, se conocen dos variedades de VIH, el tipo 1 (VIH-1) y el tipo 2 (VIH-2). Se han encontrado tres genotipos del VIH-1: M (*main*, principal), O (*outlier*, atípico) y N (*new*, nuevo). Mundialmente predomina el grupo genómico M, el cual se ha dividido en once subtipos (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J y K) y en cepas recombinantes entre ellos, denominados CRF (formas recombinantes circulantes). Las CRF se forman por recombinación de fragmentos genómicos de distintos subtipos, actualmente se han descrito más de 30 CRF y su número se incrementa constantemente (Rosas, 2013).

Su origen se remonta a la transmisión a humanos del retrovirus que infecta a poblaciones de chimpancés en África central desde hace aproximadamente cien años (Boza, 2016).

El aspecto básico de la patogénesis de la infección por el VIH es la destrucción de los linfocitos T cooperadores CD4+ con la subsecuente pérdida de la competencia del sistema inmune. Como consecuencia se produce la infección por gérmenes oportunistas, el desarrollo de tumores y la afectación neurológica que definen el SIDA (Alcamí, 2011; Soto, 2004).

La respuesta inmune se presenta desde las fases iniciales de la infección y logra el control de la replicación viral a expensas de: mecanismos efectores innatos, de la actividad de los anticuerpos específicos neutralizantes y de los linfocitos T CD8+ citotóxicos. Posteriormente, por la presión ejercida por el sistema inmune y la gran capacidad de mutar exhibida por el VIH, aparecen las variantes virales de escape que conducen a la pérdida del control de la replicación viral, y así, la infección progresa. Hasta el momento no existen casos de personas que se hayan infectado por el VIH y que su sistema inmune por sí solo haya sido capaz de eliminar la infección (Montoya, 2006; Vargas, 2016).

Los estudios sobre la biología del VIH, los mecanismos de patogenicidad, así como la respuesta inmunológica del humano contra el virus han permitido el desarrollo de estrategias diagnósticas

y de tratamiento, atacando blancos específicos como son las enzimas virales involucradas en su replicación (Moreno, 2014).

En 1985 se dispuso de la primera prueba diagnóstica por el método de la inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), en 1987 se contó con el Western Blot (WB), y en 1989 con la primera prueba para detectar la antigenemia p24. La primera generación de ELISA tenía una especificidad relativamente baja (95-98%) que mejoró progresivamente con la segunda generación en 1987, la tercera en 1994 y la cuarta en el 2000 (Álvarez, 2017).

En el año 1987, solo seis años después de la aparición de los primeros casos de SIDA se aprobó el uso clínico de Zidovudina para el tratamiento de la infección por el VIH. A este primer fármaco antirretroviral le siguieron otros Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) que primero en monoterapia y más tarde en combinaciones dobles fueron utilizados a lo largo del siguiente decenio. No obstante, ambas estrategias terapéuticas fracasaron debido al rápido desarrollo de mutaciones de resistencia frente a estos fármacos y no fue hasta el año 1996 cuando con la adición de un inhibidor de la proteasa (IP) a una pareja de ITIAN, se logró suprimir de forma eficaz y duradera la replicación del VIH. Por ello, a esta combinación de fármacos y poco después a la formada por dos ITIAN y un inhibidor de la transcriptasa inversa no-análogo de nucleósido (ITINN) se les denominó “tratamiento antirretroviral de gran eficacia” (TARGA). Con posterioridad, numerosos estudios y la práctica clínica acumulada han confirmado que el TARGA, si se utiliza adecuadamente, puede mantener suprimida la replicación viral de forma indefinida, impidiendo que se desarrollen mutaciones de resistencia frente a los fármacos antirretrovirales. Este beneficio farmacológico se asocia con una importante reducción de la mortalidad relacionada con la infección por el VIH. Gracias al TARGA, una elevada proporción de pacientes infectados por el VIH tienen una calidad de vida y una funcionalidad socio-familiar y laboral prácticamente normales. Además el TARGA es un instrumento eficaz para prevenir la transmisión del VIH. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral es incapaz de erradicar la infección por el VIH. Esta circunstancia tiene una gran trascendencia clínica, pues implica la necesidad de mantenerlo de por vida, lo cual entraña un elevado riesgo de incumplimiento terapéutico y, por ende, de resistencia farmacológica. Hasta

el presente se han aprobado más de 20 fármacos antirretrovirales pertenecientes a seis familias diferentes (Lozano, 2011).

Los primeros intentos para desarrollar una vacuna se enfocaron en el desarrollo de la respuesta de tipo humoral, es decir, en la estimulación de anticuerpos que neutralizan al virus y de esta forma impedir la entrada a la célula y, por lo tanto, la infección. Sin embargo, las características intrínsecas del virus, como una alta tasa de replicación, de mutación y de recombinación, impidieron el éxito de este tipo de vacunas. Posteriormente las investigaciones se dirigieron al desarrollo de una vacuna que estimulara una respuesta celular, principalmente de linfocitos T CD8+, pues se sabe que es una de las respuestas más efectivas contra el virus. Los resultados reportados en 2009, de la fase III de la investigación llevada a cabo en Tailandia, donde se empleó: una vacuna basada en un vector de expresión conocido como Canarypox (ALVAC) al cual se agregó la información genética necesaria para expresar los genes del VIH: gag, pol, env y nef; inmunización a los 1, 3 y 6 meses, y un refuerzo a los 3 y 6 meses con la proteína recombinante gp120 de los subtipos B/E, fueron poco prometedores con un 31.2% de eficiencia y una rápida respuesta inmunológica, pero de poca duración (Moreno, 2014).

A pesar del adelanto en todas estas áreas del conocimiento con respecto al VIH, aún no se cuenta con una cura contra el virus.

A continuación se revisan los aspectos más importantes sobre la infección por el VIH-1: biología del virus, patogénesis, respuesta inmune, diagnóstico, tratamiento y epidemiología.

2. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 (VIH-1)

ESTRUCTURA

Las partículas del VIH-1 son esferas icosaédricas de 100 a 120 nm de diámetro, rodeadas por una membrana o cubierta, Figura 1. La superficie viral presenta proyecciones denominadas espículas, formadas de glicoproteínas conocidas como gp120 y gp41, importantes para la entrada a la célula blanco. La proteína de la matriz denominada p17 se localiza debajo de la bicapa lipídica, la proteína de la cápside, la p24, cubre las dos copias del genoma. La característica morfológica peculiar del VIH-1 es poseer un nucleoide cilíndrico. Una proteasa, la p10, también se encuentra dentro de la nucleocápside (Rosas, 2013; Shors, 2009).

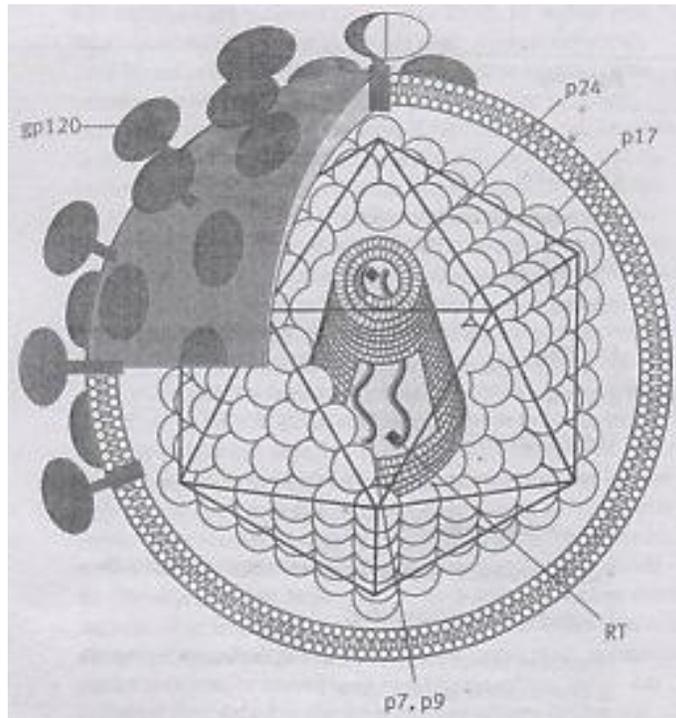


Figura 1. Esquema de un virión de VIH-1 maduro (Collier, 2008).

La cubierta del virus está formada por la membrana de la célula huésped, en la que se han insertado hasta 72 protuberancias espiculadas (proteínas de la envoltura), que se encuentran ensambladas como trímeros de la proteína externa de la envoltura gp120 (la cabeza) unida a la porción transmembrana de gp41 (la espiga), y puede incluir también varias proteínas de la

célula huésped, sobre todo las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II (Delgado, 2011; Mandell, 2012).

Proteínas de la cubierta, Figura 2, la glicoproteína o subunidad gp120 (producto SU) está fuera de la célula, contiene los dominios de unión responsables de la fijación del virus a la molécula CD4 y transporta los determinantes antigénicos mayores que desencadenan la producción de anticuerpos neutralizantes. Además, posee cinco regiones variables o dominios hipervariables que han sido designados como V1 hasta V5, y que muestran divergencia de una variante viral a la otra. La divergencia en la cubierta del VIH-1 complica los intentos de crear una vacuna eficaz contra el SIDA. La glicoproteína gp41 (producto TM) es una proteína transmembranal, contiene tanto un dominio transmembrana (TM) que fija a la glicoproteína en la cubierta viral, como un dominio de fusión, en la terminación amínica, que facilita la penetración del virus en las células que busca invadir (Brooks, 2014; Garg, 2008; Kwong, 1998).

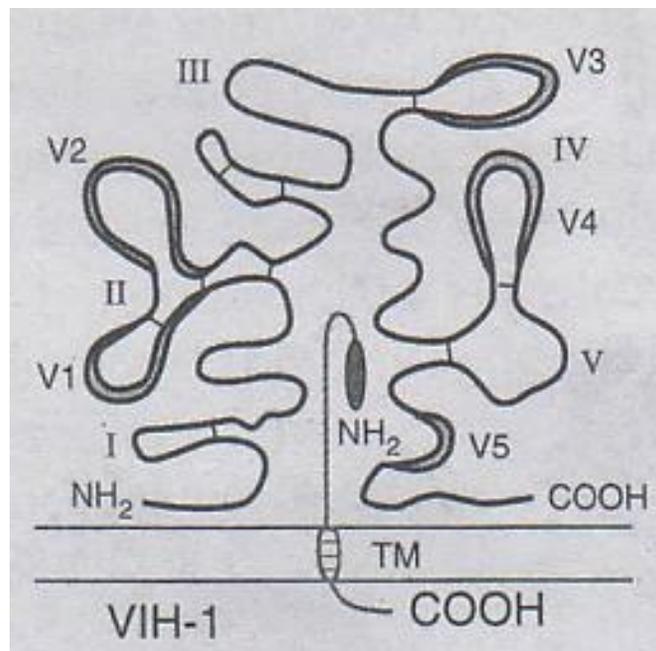


Figura 2. Proteínas de la cubierta de VIH-1 (Brooks, 2014).

La matriz contiene la proteína miristoilada de matriz p17 y se localiza entre la envoltura viral (cubierta) y la proteína p24 de la cápside del núcleo. El núcleo es denso y en forma de cono, parece encontrarse anclado a la envoltura viral externa en su extremo más estrecho (Mandell, 2012). La cápside, Figura 3, se compone de aproximadamente 1500 moléculas de proteína p24,

ensambladas predominantemente en hexámeros, y con un puñado de pentámeros que facilitan la curvatura en la parte superior e inferior. La p24 o proteína CA está compuesta por dos dominios, un dominio N-terminal de aproximadamente 150 aminoácidos (CA_{NTD}) y un dominio C-terminal de aproximadamente 80 aminoácidos (CA_{CTD}) (Campbell, 2015).

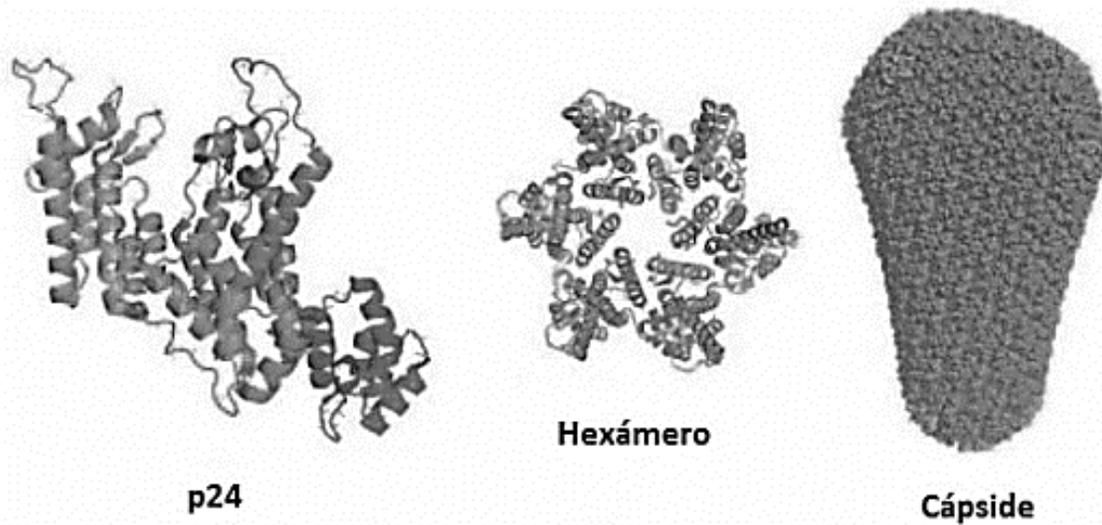


Figura 3 Cápside del VIH-1 (Campbell, 2015).

La proteína p7 o nucleoproteína se une a las dos copias de cadena positiva de RNA viral y también se une a p24. Cada virión maduro se compone de dos moléculas de RNA monocatenario, también se ha demostrado que contiene DNA complementario, sintetizado por la RT. Al núcleo se incorporan otras proteínas virales necesarias para las fases tempranas de la infección: la proteasa, que es esencial para el ensamblaje viral, la RT e IN, que son necesarias tras la entrada para la síntesis de DNA viral y para la integración, el RNAt^{lys} en el extremo 5' del RNA, que actúa como cebador para iniciar la síntesis de DNA de la cadena con sentido negativo y Vpr, una pequeña proteína que se incorpora a la nucleocápside en grandes cantidades (Mandell, 2012).

GENOMA

El genoma del VIH-1 es del tipo RNA monocatenario de sentido positivo (ssRNA⁺), lineal y en dos copias (diploide). Con una longitud de 9749 nucleótidos. Un RNAt^{lys} se une a cada RNA genómico que sirve como cebador para la transcriptasa inversa (Shors, 2009; Watts, 2009).

El genoma viral está dividido en nueve genes, Figura 4, tres genes principales: *gag* (antígeno específico de grupo), *pol* (polimerasa) y *env* (envoltura); y seis genes adicionales (auxiliares o accesorios): *vif*, *vpr*, *vpu*, *tat*, *rev* y *nef*, a los cuales probablemente se deba la patogenicidad del VIH-1 (Rajarapu, 2014; Romero, 2018).

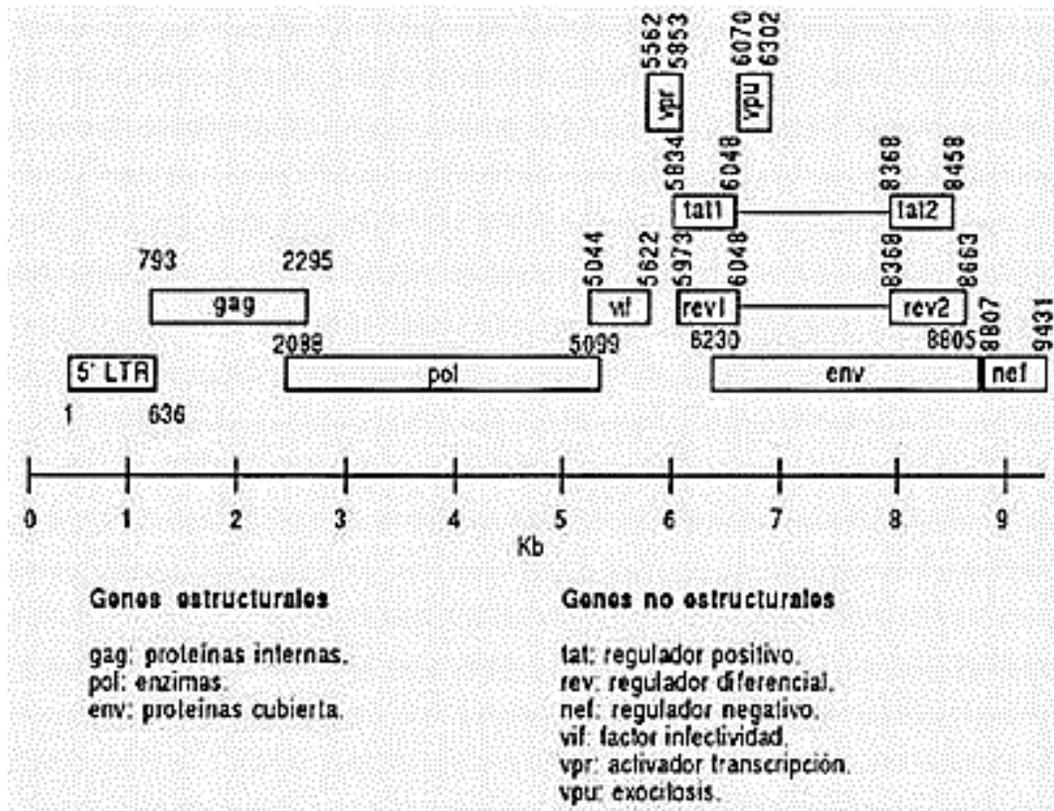


Figura 4. Genoma del VIH-1 (Soto, 2004).

Por el extremo 5' comienza el gen *gag*, después el gen *pol*, que comienza en un marco solapante, y luego el gen *env*. Una serie compleja de marcos de lectura abiertos codifica las proteínas accesorias. El gen *vif* se encuentra parcialmente contenido en la región de codificación *pol* y en parte en sentido 3', mientras que el gen *vpr* se localiza en sentido 3' respecto a *vif*. Los primeros exones de codificación para *tat* y *rev* son colineales y se localizan entre *vpr* y *env*, y los segundos exones, localizados en el gen *env*, se unen a los primeros exones mediante corte y empalme del RNA. El gen *vpu* es colineal con el extremo 5' del gen *env*; *nef* se localiza en sentido 3' respecto al gen *env* y se extiende por la secuencia LTR 3' (Mandell, 2012; Watts, 2009).

El gen *gag* codifica para las proteínas estructurales p55, p24, p17 y proteínas estructurales de la nucleocápside p1, p2, p6 y p7; *pol* codifica para la transcriptasa inversa, proteasas p66, p51 y p31, integrasa y ribonucleasa; *env* codifica para las glicoproteínas de envoltura gp160, gp120 y gp41, Figura 5; *vif* promueve la infectividad viral al suprimir los efectos del factor APOBEC3G; *vpr* incrementa el transporte del complejo de preintegración viral al interior del núcleo, “detiene” las células en la fase G2 de su ciclo y es activador de la transcripción, inicia la replicación viral en células primarias; *vpu* participa en la liberación del virión, disminuye la expresión de CD4 y MHC1 en la superficie celular y promueve la degradación de LCD4 (este gen solo lo tiene el VIH-1); *vpx* está presente solo en VIH-2, codifica la proteína viral X cuya función aún se desconoce; *tat* es activador de la transcripción y regulador positivo de la replicación viral de fase temprana; *rev* se necesita para la expresión de las proteínas estructurales virales, esta proteína facilita la exportación desde el núcleo de transcritos virales no empalmados. Las proteínas estructurales son traducidas a partir de RNAm no empalmados durante la fase tardía de la replicación viral; *nef* es un factor de regulación negativa, disminuye la replicación viral dependiendo de la línea celular en la que se encuentre el virus e inhibe la apoptosis (Brooks, 2014; Frankel, 1998; Romero, 2018).

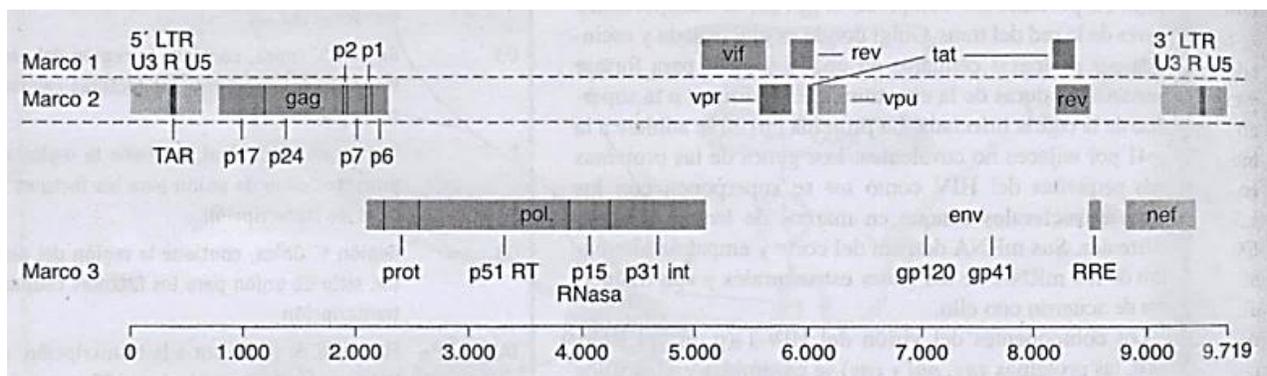


Figura 5. Proteínas codificadas del VIH-1 (Shors, 2009).

Las regiones de máxima divergencia entre diferentes partículas virales se localizan en el gen *env* (que codifica las proteínas de la cubierta viral), heterogeneidad que refleja de replicación viral y altas tasas de error de la transcriptasa inversa viral (Brooks, 2014).

CLASIFICACIÓN

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es miembro de la familia *Retroviridae* y pertenece al género *Lentivirus* (del latín *lenti*, lento) (Shors, 2009).

Hasta la fecha se conocen dos Virus de la Inmunodeficiencia Humana conocidos: VIH-1 y VIH-2, diferentes en aspectos: serológicos, de patogenicidad (el VIH-2 es menos patógeno), genómicos (el VIH-1 tiene 50 % de divergencia con el VIH-2, por lo que son dos especies diferentes, además el VIH-1 porta un gen *vpu*, en tanto que el VIH-2 tiene el gen *vpx*), de origen (se considera que el VIS_{sm} de los mangabeyes ahumados y el VIH-2 son variantes del mismo virus, como lo es el VIS_{cpz} de chimpancé y el VIH-1), y además cada uno con una distribución territorial sui generis (mientras que el VIH-1 se extiende por América, África central y Europa, el VIH-2 es endémico en África occidental). Sin embargo, comparten gran similitud en cuanto a los aspectos clínicos (Boza, 2016; Brooks, 2014; Miranda, 2009; Romero, 2018).

Una divergencia de entre el 10-20 % en las secuencias del gen *env* clasifica a las cepas de VIH en grupos diferentes, Figura 6. De esta forma, el VIH-1 se divide en cuatro grupos: M (main o principal), responsable por el 99 % de los casos de la actual pandemia, O (outlier o atípico), N (ni M ni O) y P (solo encontrado en África). El grupo M incluye como mínimo 9 subtipos o clados: A, [...]. En forma similar, se han detectado cinco subtipos de VIH-2. En América y Europa entre 80-95 % de los aislamientos pertenecen al subtipo B, en Europa del Este y en Asia, el subtipo A es el predominante. Además, las reinfecciones con subtipos son frecuentes, lo que lleva a la aparición de cepas recombinantes, de las que se han identificado 48 hasta el momento, por ejemplo: CRF02_AG, donde están involucrados los subtipos A y G (Boza, 2016; Brooks, 2014; Rivera, 2011).

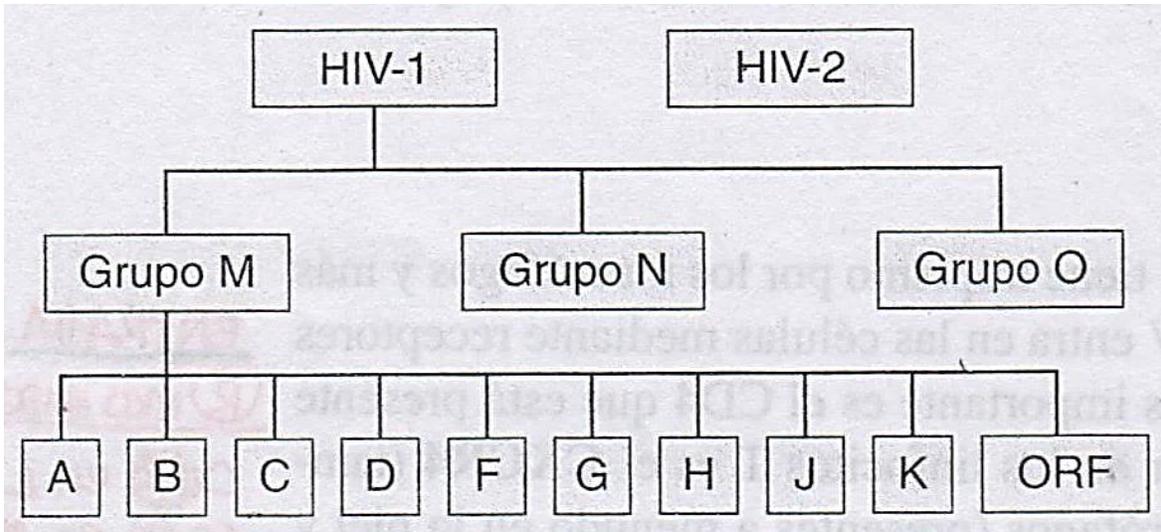


Figura 6. Clasificación de las cepas de VIH-1 en grupos y subtipos (Shors, 2009).

La prevalencia de estos grupos y subtipos ha servido para estudiar la evolución de la epidemia, entre más diversidad de subtipos, más antigua la introducción de los virus. En países de África central es donde se encuentra la mayor diversidad de grupos, subtipos y recombinantes, lo que hace pensar que en esa región se originó la pandemia (Boza, 2016).

CICLO BIOLÓGICO

El ciclo biológico del VIH-1, Figura 7, puede dividirse en dos etapas: temprana y tardía, separadas por el estado de integración provírica. Las fases de la etapa temprana incluyen: entrada en la célula, la desencapsidación del genoma del virus, la retrotranscripción del RNA vírico en una doble hebra de DNA, su transporte al núcleo y su integración en el genoma celular. A partir de ese momento el VIH puede permanecer en un estado de latencia provírica (sin replicación detectable), o iniciar la segunda etapa de su ciclo biológico, que conlleva la iniciación de la transcripción, procesamiento del RNAm, traducción, procesamiento de las proteínas del virus, ensamblaje y salida de la célula mediante un proceso de gemación (Lorenzo, 2017; Rosas, 2013).

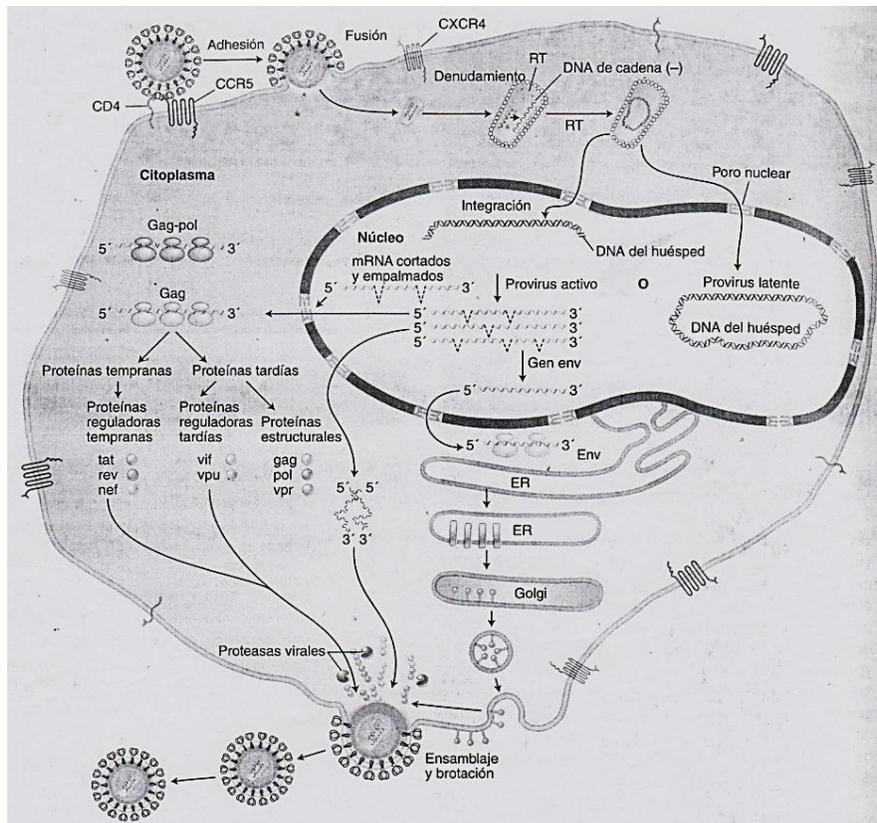


Figura 7. Ciclo biológico del VIH-1 (Shors, 2009).

Entrada a la célula

El VIH-1 infecta de modo específico células que expresan CD4, como Linfocitos T (LT), Linfocitos B (LB), macrófagos y células dendríticas (Delves, 2014).

Se cree que la adherencia inicial del virus a la célula está mediada sobre todo por interacciones inespecíficas entre las espículas de la envoltura que se encuentran en la superficie del virus y las moléculas diana de la superficie del LT. Es probable que los grupos funcionales de azúcar y las placas con carga positiva de la gp120 medien la unión con las lectinas de la superficie celular y con los proteoglicanos de sulfato de heparán de carga negativa (Delves, 2014).

La entrada del VIH en la célula comienza cuando la gp120 del VIH se une con alta afinidad al receptor de superficie CD4, siendo la región comprendida entre los aminoácidos 400-430 la que define el sitio de unión con la proteína viral. Aunque CD4 es el receptor primario, se han

descrito receptores alternativos para la penetración del VIH en células CD4⁻ como, por ejemplo, el esfingolípido galactósido ceramida. El CD4 es una glicoproteína transmembrana de 58 kDa, y un miembro de las inmunoglobulinas (Santana, 2003).

Esta unión induce una serie de cambios en la conformación de la gp120, que exponen el dominio V3 y regiones adyacentes que forman el dominio de unión a los receptores de quimiocinas. Estos son, con más frecuencia, el receptor para quimiocina CCR5 o CXCR4. Estos receptores actúan en la quimiotaxis, en la que las células inmunitarias se movilizan por gradientes de moléculas de quimiocina hacia los sitios de inflamación (Alcamí, 2011; Delves, 2014).

Los VIH-1 se agrupan a menudo de acuerdo con el correceptor que usan. Los virus R5 utilizan CCR5, los virus X4 emplean CXCR4, y los virus con tropismo dual R5X4 utilizan CCR5 y CXCR4. Los virus R5 sólo requieren niveles bajos de CD4 expresados en la superficie de las LT diana, mientras que el virus X4 necesita niveles más elevados. De este modo, la expresión diferencial de CD4 y de los correceptores hace que los diferentes tipos de LT (o subtipos) sean más susceptibles a la infección por los virus X4 o R5: el virus X4 infecta LT vírgenes CD4⁺ y células dendríticas maduras, mientras que las células diana preferidas *in vivo* del virus R5 son las células dendríticas inmaduras, los macrófagos y los LT CD4⁺ efectoras o de memoria activadas. Al comienzo, cuando las variantes se clasificaban sobre la base de las líneas celulares en las que podían “crecer” *in vitro*, las variantes de R5 se denominaban “con tropismo por los macrófagos” y el virus X4 como “linfotrópico”. Estas designaciones antiguas para las variantes del VIH son confusas, ya que el virus R5 infecta linfocitos, y por consiguiente, fueron modificadas para reflejar el uso del correceptor (Delgado, 2011; Delves, 2014).

Esta segunda interacción (unión al correceptor) induce nuevos cambios en la estructura de la gp41 que da como resultado la exposición del péptido (o dominio) de fusión localizado en la región N-terminal altamente hidrofóbica de la gp41, antes enclavada en la estructura de la espícula. El péptido de fusión se inserta en la membrana de la célula T huésped como un arpón,

y ambos desestabilizan la membrana de la célula T diana y generan un intermediario de fusión gp41 alfa helicoidal extenso, designado “intermediario prehorquilla”. Este intermediario es inestable y se colapsa con facilidad sobre sí mismo para formar un haz de seis hélices, u “horquilla”, que comprende tres hélices α internas dispuestas de modo antiparalelo con tres hélices α externas. Se considera que el colapso de gp41 en este haz de seis hélices extremadamente estable proporciona la fuerza impulsora termodinámica para la fusión (Alcamí, 2011; Delves, 2014).

La fusión es un proceso altamente participativo que sucede en el término de minutos, y se propuso que para que sea eficaz puede requerir la interacción de varias espículas con los receptores y correceptores correspondientes (Delves, 2014).

Tras la fusión, la partícula viral pierde su envoltura exterior, pero conserva el core viral o complejo de transcripción inversa. Este complejo está compuesto por dos RNA virales, RNAt^{lys}, RT, IN, Vpr, nucleocápside (p7), proteína de la cápside (p24) y la matriz (p17) (Delves, 2014).

Transcripción inversa

Después de la penetración del “virus”, se produce la decapsidación (en este proceso, las proteínas de la cápside se desensamblan y liberan el genoma viral), este paso puede ser inhibido por la proteína celular TRIM5 α , que es específica de especie (Alcamí, 2011).

Evidencias experimentales sugieren el posible comienzo de la retrotranscripción del VIH incluso dentro del virión. Un complejo ribonucleoproteico (RNP) conocido como “complejo de preintegración” se estructura en el citoplasma de la célula infectada y es responsable de la transcripción reversa y del transporte al núcleo. El RNP contiene al RNA genómico junto a las proteínas MA y NC así como las enzimas virales RT e IN (Santana, 2003).

El proceso de transcripción inversa, Figura 8, es complejo. Hay un RNAt unido al sitio de unión al cebador en el extremo 5' del RNA genómico. La transcriptasa inversa se une y elonga una

cadena corta de DNA que es complementaria de U5 y R. Luego la RNasaH degrada las regiones R y U5 del RNA genómico viral. El DNA viral recién sintetizado es flexible y se mueve para parearse con la región R en 3' del RNA genómico y actúa como otro cebador para la transcriptasa inversa. La transcriptasa inversa se une a éste y extiende el DNA viral para crear un híbrido de DNA y RNA. La RNasa degrada al RNA genómico y deja una secuencia corta que es complementaria de secuencias localizadas en la región *env* del genoma. La transcriptasa inversa usa el cebador corto de RNA para sintetizar DNA. La RNasa H degrada cualquier remanente de RNA después de completarse la síntesis de DNA. El DNA recién sintetizado actúa como un cebador de DNA y se incurva para parearse con su secuencia complementaria. La transcriptasa inversa elonga ambas cadenas de DNA y origina una molécula de DNA bicatenario que tiene las secuencias de U3-R-U5 duplicadas en ambos extremos. La RT no tiene un mecanismo de corrección e introduce alrededor de una mutación por genoma y por transcripción inversa. Las secuencias U3-R-U5 se denominan repeticiones terminales largas (LTR). A esta molécula de DNA bicatenario se la llama provirus. Las LTR del provirus permiten que la copia de DNA bicatenario del genoma o provirus se inserte en el DNA del huésped (Delves, 2014; Kirchhoff, 2013; Shors, 2009).

En un linfocito “en reposo” la retrotranscripción se produce de forma incompleta y es necesario “activar” la célula infectada para que finalice, ya que este proceso depende de los niveles de nucleótidos y de la acción de factores celulares que se inducen en el curso de los procesos de activación y proliferación celular. Si la activación no se produce, el RNA y el DNA incompletamente retrotranscritos son degradados entre 3 y 15 días por las nucleasas celulares (Alcamí, 2011).

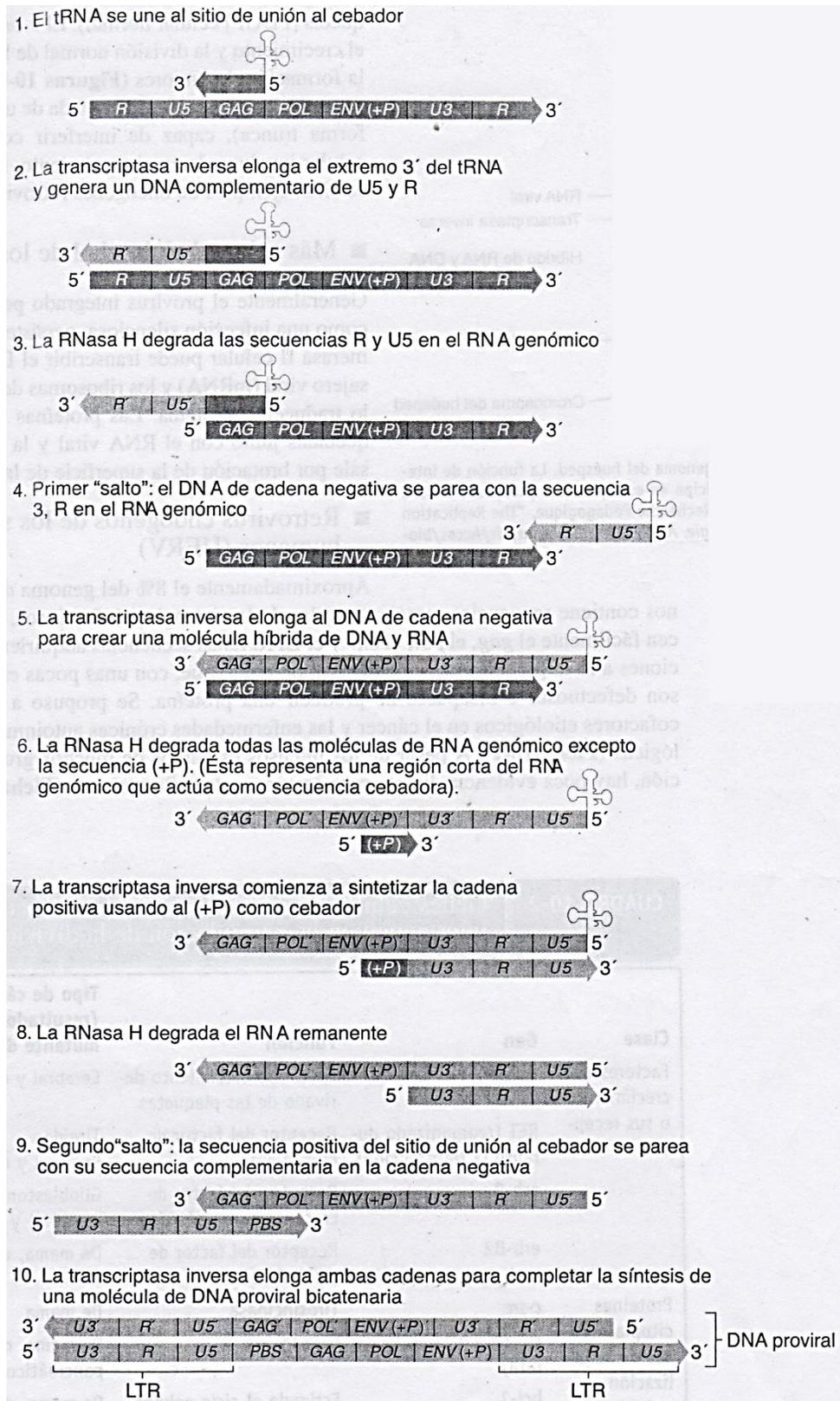


Figura 8. Proceso de transcripción inversa (Shors, 2009).

Transporte al núcleo e integración

Una vez sintetizado, el “DNA viral” se acopla a una serie de factores celulares y virales (Vpr) formando el complejo de preintegración. Este complejo es transportado al núcleo de la célula infectada. La cuestión de cómo el complejo de preintegración es transportado desde la membrana plasmática a la membrana nuclear no está del todo claro. Se especula la posibilidad de que Vif esté implicada en el proceso, ya que tiene la habilidad de asociarse con filamentos intermedios como la vimentina que conecta las membranas nucleares y plasmáticas. Por ello, parece probable que Vif actúe como puente de unión entre el complejo de preintegración y las moléculas motoras de los microtúbulos celulares para el transporte activo hacia el núcleo (Alcamí, 2011; Santana, 2003).

Uno de los primeros pasos en la importación nuclear del complejo es el reconocimiento de señales de localización nuclear (NLS) presentes en el complejo de preintegración. El proceso en cuestión está mediado por un complejo proteico heterodimérico compuesto por Importina-a (Imp-a) e Importina-b (Imp-b). Imp-a une las NLS mientras que Imp-b media la translocación a través del poro nuclear. Tanto MA como IN portan secuencias NLS y se sabe que interaccionan con miembros de las importinas (Santana, 2003).

En la integración del genoma DNA viral en el genoma del LT participa la integrasa y varias proteínas del huésped. La integración requiere que IN reconozca los extremos del DNA viral (los sitios att). La IN cataliza la eliminación de dos pares de bases de los extremos 3´ de cada cadena de DNA viral exponiendo un dinucleótido CA, muy conservado entre todos los retrovirus. Este DNA viral procesado es unido entonces a los extremos 5´ del DNA celular, previamente cortados, a través de una reacción de transesterificación, constituyendo así la forma proviral del VIH. Las enzimas celulares reparan entonces las uniones generando las repeticiones cortas que flanquean las secuencias virales. En teoría, la integración puede producirse en cualquier localización del genoma, pero es más frecuente en las secuencias intrónicas de genes que se expresan tanto en linfocitos en reposo como activados. En cada célula infectada se integran una media de 3-4 copias de DNA viral. El DNA no integrado representa el 90 % del DNA viral

existente en linfocitos circulantes y en su forma lineal constituye un reservorio susceptible de integración si la célula es adecuadamente activada (Alcamí, 2011; Delves, 2014; Engelman, 2012; Santana, 2003).

La integración puede conducir a un DNA viral latente o activo desde el punto de vista transcripcional. El provirus activo sirve como molde para la replicación y la transcripción virales. El número de células infectadas en forma latente en un individuo infectado es muy pequeño, del orden de $10^5 - 10^6$ (Delves, 2014).

Expresión génica

A partir del estado de integración, el DNA viral del VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático sobre la célula infectada (Alcamí, 2011).

En el paso de la fase de latencia viral a la de reactivación, el principal factor celular que interviene es NF- κ B, una familia de proteínas que regulan la expresión de múltiples genes celulares que participan en los procesos de reconocimiento y activación inmunitarios. Este factor no existe en forma activa en los linfocitos CD4 en estado de reposo y es inducido en el curso de los procesos de activación inmunológica, lo que explica que la replicación del VIH está estrechamente relacionada con el estado de activación de los linfocitos infectados (Alcamí, 2011; Kumar, 2015).

La replicación del virus comienza en el extremo 5' con la producción de transcritos virales nacientes por la RNA polimerasa II celular. La parte inicial de este proceso, denominada iniciación de la transcripción, depende de factores celulares y se produce en ausencia de proteínas virales. Los RNAm tienen dos importantes funciones: ser procesados para proveer todos los RNAm que codifican las proteínas virales, o bien, servir como RNA genómico para ser incorporado en el virión (Alcamí, 2011; Delves, 2014; Santana, 2003).

La producción de las proteínas virales es bifásica. Durante la fase temprana (también conocida como fase independiente de Rev), los transcritos virales son procesados por completo (es decir, sufren un proceso doble de corte y empalme), poliadenilados y exportados al citoplasma como todos los otros transcritos celulares. La traducción de estos transcritos da por resultado las proteínas virales reguladoras: Tat, Rev y Nef (Delves, 2014; Mandell, 2012).

La expresión de la proteína viral Tat y su unión a una estructura bien definida del RNA, recluta factores de elongación positivos que aumentan la tasa de transcripción del genoma del VIH y permite la elongación completa del RNA viral (Alcamí, 2011).

Al igual que otros virus, el VIH-1 utiliza por completo un molde único y, en consecuencia, para que se expresen otros genes, se utilizan patrones de corte y empalme alternativos (cuatro sitios de corte y empalme 5' diferentes, ocho sitios de corte y empalme 3' diferentes); sin embargo, esto no puede suceder hasta que se alcanza un umbral crítico de Rev en el núcleo (Delves, 2014).

La función de la proteína Rev del VIH es facilitar la expresión de los transcritos tardíos del VIH-1. Una señal de localización nuclear en el N-terminal de Rev los guía de nuevo al núcleo tras la traducción con la ayuda del factor celular importina β . Este dominio con alto contenido de arginina también actúa como sitio de unión para un RNA diana, el elemento de respuesta Rev (RRE), que se localiza en el intrón *env* de todos los RNAm que han sufrido cortes y empalmes incompletos. Los cortes y empalmes de los transcritos de VIH por factores celulares específicos para esta función es un proceso ineficaz y da tiempo para que Rev se una a RRE. La proteína Rev se multimeriza cooperativamente (hasta 12 monómeros Rev adicionales) a lo largo del RNA y este complejo Rev-RRE se asocia con exportina/Crm-1 por medio de una señal de exportación nuclear en el extremo C-terminal de Rev. Esto permite el transporte eficaz de los transcritos que sufrieron cortes y empalmes parciales o ninguno desde el núcleo hacia el citoplasma antes de que los factores de corte y empalme puedan procesar los transcritos. Rev también participa en

el acoplamiento de los distintos RNAm a la “maquinaria” de los ribosomas que sintetizará las proteínas virales (Alcamí, 2011; Delves, 2014; Mandell, 2012).

Estas acciones llevadas a cabo por Rev permiten que comience la segunda fase de expresión génica y que los RNAm que sufrieron un único punto de corte y empalme o ninguno se traduzcan en Env, Vif, Vpr y Vpu, y Gag y Gag-Pol, respectivamente, Figura 9 (Delves, 2014; Mandell, 2012).

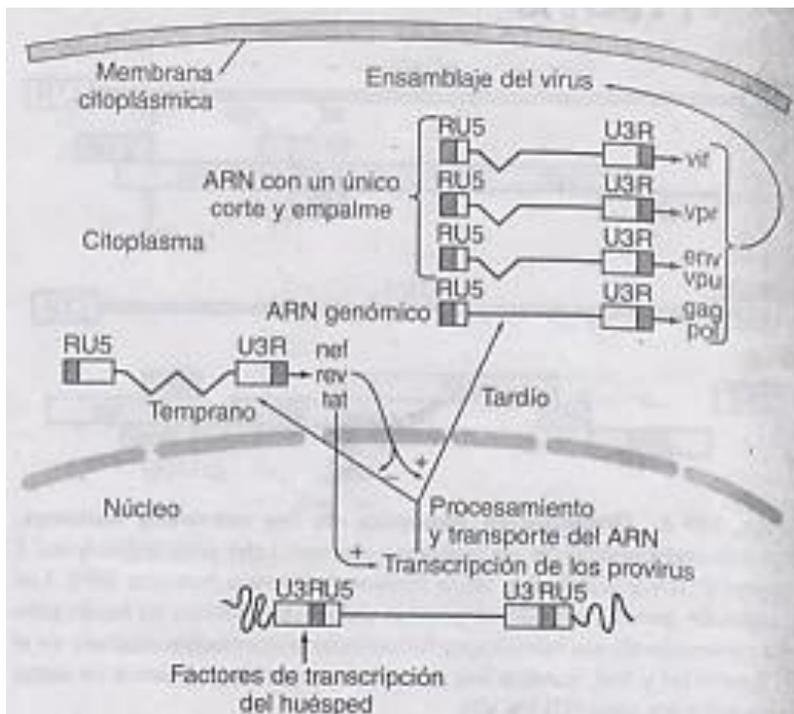


Figura 9. Producción de las proteínas del VIH-1 (Mandell, 2012).

Las poliproteínas precursoras se escinden a continuación por enzimas celulares o virales; los precursores de Gag y de Gag-Pol son escindidos por la proteasa viral, que es transcrita a su vez a partir del mensaje viral no procesado por corte y empalme. El precursor polipeptídico Env es escindido por proteasas celulares (Mandell, 2012).

Sin Rev, el VIH-1 no puede transportar su material genético (que contiene múltiples intrones) al citoplasma donde se ensamblan las partículas virales recién sintetizadas; de hecho, en

experimentos en los que se elimina Rev del genoma, los clones de virus resultantes tienen una replicación incompetente (Delves, 2014).

Nef actúa de un modo diferente a Tat y Rev; no se une directamente al RNA viral, sino que actúa en el ambiente de la célula infectada para favorecer la replicación. Las actividades de Nef consisten en afectar las cascadas de señalización, regular negativamente la expresión de CD4 en la superficie de la célula infectada, estimular la generación de más viriones infecciosos y la diseminación del virus. Además, Nef reduce las respuestas inmunitarias contra el VIH e inhibe la apoptosis, por lo cual prolonga la vida de la célula infectada y aumenta la replicación viral. Es sorprendente el número de mecanismos por los cuales el VIH estimula su propia “reproducción” (Delves, 2014).

Regulación

La transcripción está regulada por proteínas celulares y virales que se unen dentro de la secuencia LTR 5'. El DNA viral del VIH-1 integrado en la célula huésped está flanqueado por dos LTR virales completos (mientras que los transcritos del RNA genómico viral contienen LTR parciales en cualquiera de los extremos, de modo que el extremo 5' contiene las regiones R y U₅, y el extremo 3' contiene las regiones U₃ y R) (Delves, 2014; Mandell, 2012).

Estos LTR contienen regiones U₃, R y U₅, Figura 10. La región U₃ contiene los dominios reguladores principales de la LTR, contiene el promotor viral, los principales sitios de unión para los potenciadores celulares de la transcripción del VIH-1, el factor nuclear-κB (NF-κB) y SP1; incluido un elemento regulador negativo (NRE). La región R incluye el lugar de iniciación del RNAm (+1) y el elemento de respuesta de activación de Tat (TAR). La región U₅ separa la región R del sitio de unión con el RNAt cebador utilizado para comenzar la transcripción inversa. El VIH-1 utiliza RNAt^{lys} como cebador (Mandell, 2012; Yabar, 2003).

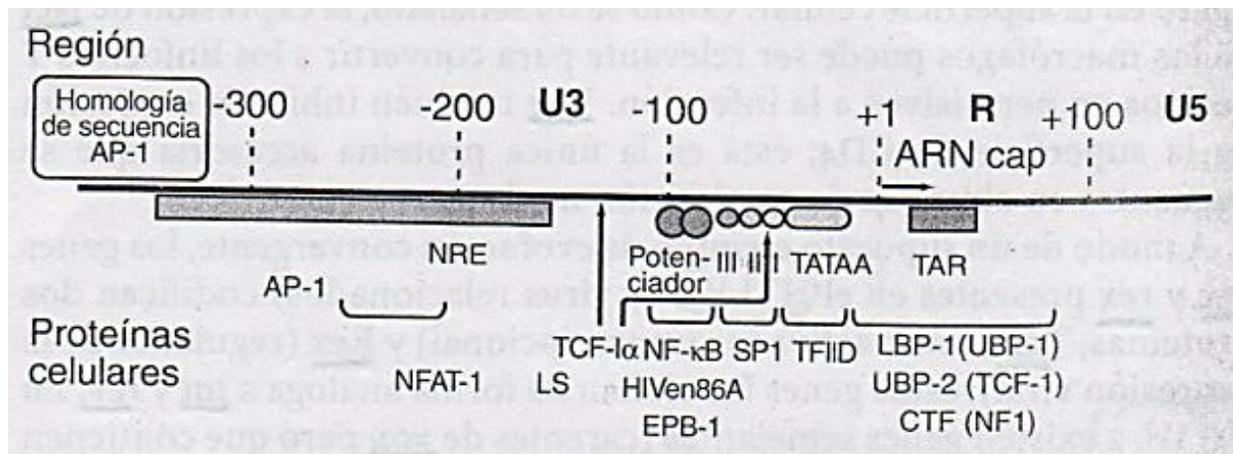


Figura 10. LTR del VIH-1 (Mandell, 2012).

Los elementos de control que actúan en *cis*- (TAR, TATAA, SP1 y las regiones potenciadoras y reguladoras negativas, localizadas entre las regiones U₃ y R) interactúan con proteínas celulares y virales. Estas interacciones, son cruciales a la hora de controlar el nivel de expresión viral en Linfocitos Tanto en reposo como activadas (Mandell, 2012; Ramírez, 2005).

La caja TATAA, localizada en la posición -27 (respecto al punto de iniciación del RNA), se une al factor de transcripción celular TFIIID (un elemento crucial) para comenzar la transcripción. La región promotora, que es el sitio de unión de la polimerasa celular, se encuentra más alejada en dirección 5' (entre las posiciones -45 y -77) y contiene tres sitios de unión para el factor de transcripción celular SP1. Aún más hacia 5', existe un elemento potenciador, que se sitúa entre los nucleótidos -82 y -105 y que contiene una secuencia de consenso que también se encuentra en las regiones potenciadoras de la inmunoglobulina, IL-2 e IL-2R. Esta región se une a un factor de transcripción celular inducible, el factor NF-κB. Aunque al principio se describió en LB, este factor o familia de factores también se expresa en los LT activados y estimula la expresión del VIH. Además del NF-κB, otros factores pueden aumentar la actividad del promotor del VIH-1 mediante interacciones en la región. Entre ellos se encuentran varias citocinas celulares, como el TNF-α y la IL-1. Más cerca del extremo 5' se encuentran los sitios de unión para factores celulares adicionales (AP-1, NFAT-1) que se sitúan dentro de un elemento regulador negativo (NRE). La eliminación de esta región en un provirus funcional aumenta la expresión del virus, lo

que sugiere de nuevo que la producción viral está cuidadosamente modulada de forma tanto negativa como positiva (Mandell, 2012; Ramírez, 2005).

Ensamblaje, brotación y maduración

El ensamblaje de la partícula viral nueva tiene lugar en la membrana citoplasmática de la célula infectada. La proteína precursora Gag p55, se dirige a la membrana citoplasmática o a los endosomas tardíos y se adhiere a la bicapa lipídica donde están adheridas las glucoproteínas Env por el ancla transmembrana de gp41. El ensamblaje depende de la proteína celular HP68 que se une a p55 y estimula la formación de un core viral inmaduro. Otras proteínas estructurales del virus se ensamblan en la membrana celular con dos copias de RNA del genoma viral, RT, proteasa e integrasa para integrarse en una partícula viral inmadura. Las proteínas accesorias Vif y Vpr y posiblemente Nef son también incorporadas al virión. Una de las proteínas estructurales fundamentales es la p6, que vincula el core del virus con los componentes del complejo de clasificación endosómica (*endosomal sorting complex*) en los sitios de brotación de la membrana citoplasmática y los endosomas tardíos. Justo antes de la brotación, pueden incorporarse al virión otros factores del huésped como los factores de restricción citoplasmáticos virales, entre los que se cuenta APOBEC3G (Delves, 2014; Santana, 2003).

APOBEC3G representa un mecanismo de inmunidad antiviral innata activo frente a todos los retrovirus, es una molécula que puede restringir la replicación viral mediante la desaminación de la cisteína del DNA y la pérdida resultante de la funcionalidad de los genomas virales. Su acción no se produce en la célula infectada, sino en las células que serán infectadas en el siguiente ciclo. La proteína Vif del VIH-1 se une a APOBEC3G y, al dirigirla para la degradación profesional, reduce su incorporación en los viriones. Así, Vif aumenta entre 100 y 1000 veces la infectividad viral (Alcamí, 2011; Delves, 2014).

Otro factor de restricción importante del VIH-1 es Trim5 α , que determina la resistencia de las células de primates a diversas infecciones por retrovirus. Tiene como diana la proteína de la

cápside y bloquea un paso temprano de la infección retroviral antes de la transcripción inversa (Delves, 2014).

La maduración final de los viriones y el ensamblaje correcto de las proteínas virales se produce durante el proceso de gemación a través de la membrana celular mediante la acción de la proteasa viral que procesa las poliproteínas gag (Pr55gag) y gag-pol (Pr160gag-pol) y permite formar partículas virales maduras. Una vez que se produce la gemación de los viriones, éstos son liberados al espacio extracelular (Alcamí, 2011; Kirchhoff, 2013).

La tetherina, es una proteína de membrana que puede suprimir la liberación del virus desde las células infectadas. La proteína Vpu del VIH-1 disminuye la expresión de los niveles de tetherina en la superficie celular permitiendo así la liberación de los viriones al medio extracelular. Este es el mecanismo por el que la presencia de la proteína Vpu aumenta la infectividad viral respecto a una variante viral que carece de dicha proteína (Alcamí, 2011).

Es importante señalar que probablemente gran parte de la propagación de la infección *in vivo* por VIH-1 se deba a la diseminación entre células en lugar de partículas virales libres. Al parecer, las partículas del VIH-1 se transfieren de modo direccional a través de sitios de contacto entre LT infectados y no infectados con una disposición que se ha denominado sinapsis virológica y tiene similitudes con las sinapsis inmunitarias entre los LT y las células dendríticas. Nef estimula la formación de estas sinapsis entre macrófagos y LT infectadas (Delves, 2014; Engelman, 2012).

3. LA INFECCIÓN POR EL VIH

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

La patogenia de la infección por el VIH se relaciona, en gran medida, con **1)** la depleción de los LT CD4⁺ (LT colaboradores), que provoca una profunda inmunosupresión; **2)** infección sobre otras células inmunitarias, y **3)** infección del sistema nervioso (Mohan, 2012).

Mecanismos de pérdida de linfocitos T en la infección por el VIH

Los mecanismos principales por los que el virus mata directamente a los LT CD4⁺ infectados son el aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática asociada a la gemación de partículas virales, Figura 11, y al efecto citopático del virus en replicación (Kumar, 2015).

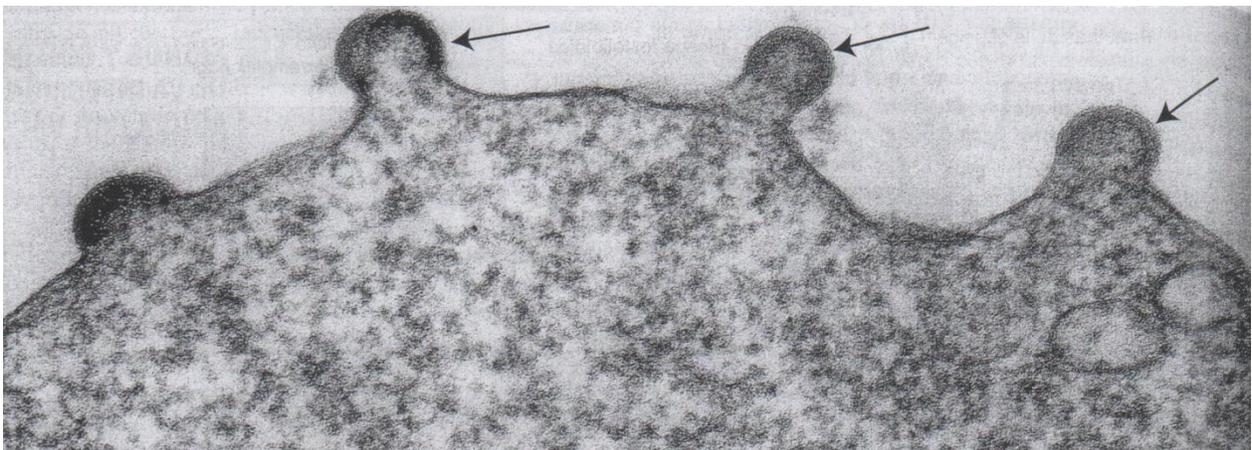


Figura 11. Viriones del VIH-1 en gemación de células infectadas (Grossman, 2014).

En los sujetos infectados de 1 000-2 000 millones de LT CD4⁺ mueren cada día y se producen aproximadamente 100 000 millones de partículas víricas nuevas (Kumar, 2015).

Debido a que la frecuencia de células infectadas en la circulación es muy baja, durante muchos años se sospechó que la inmunodeficiencia era desproporcionada al nivel de la infección y que no podía atribuirse a la muerte de las células infectadas. De hecho, muchas células infectadas pueden estar en los órganos linfoides mucosos y periféricos de otro tipo, y la muerte de estas

células es una causa importante de la pérdida inexorable y finalmente acentuada de células. Además, hasta un punto, el sistema inmunitario puede sustituir a los LT que mueren y por ello la velocidad de pérdida de LT puede parecer falsamente baja, pero, a medida que la enfermedad progresa, la renovación de LT CD4⁺ no puede mantenerse al ritmo de su pérdida (Kumar, 2015).

Otros mecanismos que contribuyen a la pérdida de linfocitos T

La activación crónica de las células no infectadas, que responden al propio VIH o a infecciones que son frecuentes en los sujetos con SIDA, lleva a la apoptosis de estas células por el proceso de *muerte celular inducida por la activación*. De este modo, el número de LT CD4⁺ que mueren puede ser considerablemente mayor que el número de células infectadas. El mecanismo molecular de este tipo de muerte celular no se conoce (Soto, 2004).

La infección no citopática (abortiva) por el VIH activa la vía del inflamasoma y conduce a una forma de muerte celular que se ha denominado *piroptosis*. Durante este proceso, las citocinas inflamatorias y el contenido celular se liberan, lo que potencia el reclutamiento de nuevas células y aumenta el número de células que pueden infectarse. Esta forma de muerte celular podría desempeñar un papel importante en la propagación de la infección (Soto, 2004).

También puede producirse una pérdida de precursores inmaduros de los LT CD4⁺, bien por infección directa de las células progenitoras tímicas o por infección de células accesorias que secretan citocinas esenciales para la maduración del LT CD4⁺ (Soto, 2004).

Formación de sincitios, puede producirse una fusión de células infectadas y no infectadas (células gigantes). En cultivos tisulares, la gp120 expresada en células infectadas de forma productiva se une a las moléculas CD4 en los LT no infectados, seguido de la fusión celular. Las células fusionadas mueren habitualmente en unas pocas horas. Esta propiedad de la formación de sincitios se confina generalmente al tipo X4 T-trópico de VIH-1. Por esta razón, este tipo se denomina, a menudo, virus inductor de sincitios (SI), al contrario que el virus R5 (Soto, 2004).

Pérdida de funciones del LT

Aunque la acentuada reducción de LT CD4⁺, es responsable de la mayor parte de la inmunodeficiencia tardía en el curso de la infección por el VIH, hay pruebas de defectos cualitativos en los LT. Los defectos comunicados son: una reducción de la proliferación del LT inducida por el antígeno, pérdida de la regulación de las respuestas inmunitarias celulares y humorales, descenso de respuestas de tipo T_H1 respecto al T_H2, la pérdida de respuestas T_H1 da lugar a una deficiencia profunda de la inmunidad celular, lo que lleva a una mayor tendencia a las infecciones por el virus y otros microbios intracelulares, defectos en las señales intracelulares y además, malas respuestas de recuerdo a antígenos encontrados previamente (Kumar, 2015).

Repercusión de la infección por el VIH sobre otras células inmunitarias

Los monocitos-macrófagos infectados por el virus no son destruidos, sino que se convierten en un reservorio de la infección por el VIH. Las células dendríticas foliculares infectadas de los ganglios linfáticos causan el agrandamiento masivo de los centros foliculares y explican la linfadenopatía generalizada persistente del SIDA. Los LB, su número declina con lentitud, hay alteración de su función de síntesis de inmunoglobulinas debido a la falta de activación por los LT CD4⁺ en vías de depleción; pero, en cambio, puede haber hipergammaglobulinemia inespecífica. También hay reducción de los linfocitos NK por falta de citocinas de los LT CD4⁺. Se observa linfocitosis de linfocitos CD8⁺, pero disminuyen aquellos con función de ADCC intacta, quizá debido a la pérdida cuantitativa de LT CD4⁺ y la disfunción cualitativa (inversión de la relación LT CD4⁺:LT CD8⁺) (Boza, 2017).

El resultado neto de las alteraciones inmunitarias del huésped, secundarias a la infección por el VIH, causan profunda inmunosupresión, lo que torna al huésped susceptible a infecciones oportunistas y tumores, que lo llevan, finalmente, a un desenlace fatal (Boza, 2017).

Infección del sistema nervioso por el VIH

Del compromiso de órganos no linfoides, la infección por el VIH del sistema nervioso central es la más grave, y el 75-90 % de los pacientes con SIDA pueden presentar alguna forma de compromiso neurológico en la autopsia. Infecta células de la microglía, astrocitos y oligodendrocitos de la siguiente manera: infección transportada a la microglía del sistema nervioso por la subpoblación de monocitos-macrófagos $CD4^+$ o de células endoteliales infectadas por el VIH; infección directa de astrocitos y oligodendrocitos. Las neuronas no son invadidas por el VIH, pero son afectadas debido a la unión de la gp120 y a la liberación de las citocinas por los macrófagos infectados por el VIH (Mohan, 2012).

FASES DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

La evolución típica de la infección por VIH se define en 3 fases, que suelen verificarse en un período de 8 a 12 años, Figura 12. Las 3 fases corresponden a la fase de infección primaria, la fase asintomática crónica o de latencia, y la fase de SIDA evidente (Grossman, 2014).

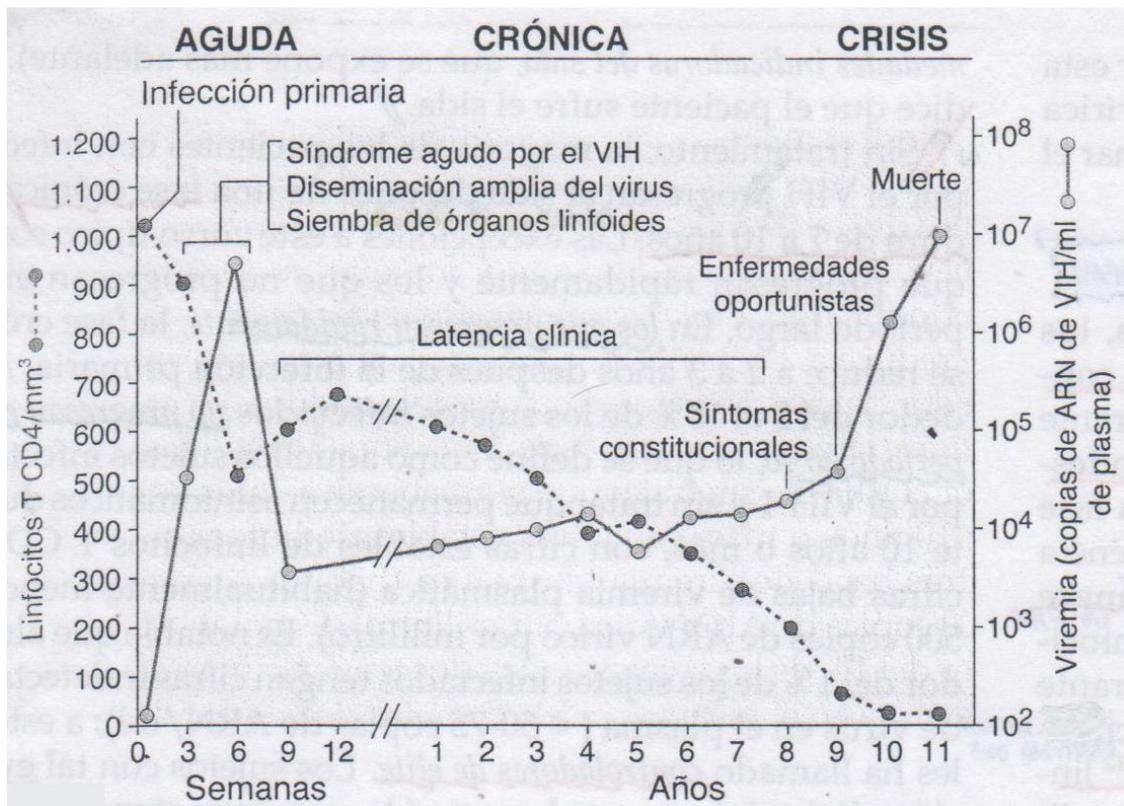


Figura 12. Evolución clínica de la infección por el VIH (Kumar, 2015).

Infección aguda

La infección aguda, temprana o primaria se caracteriza por la infección y muerte considerable de los LT CD4⁺ de memoria (que expresan el CCR5) (Naif, 2013).

A los pocos días de la exposición al VIH puede detectarse replicación vírica en los ganglios linfáticos. Esta replicación lleva a la viremia, durante la cual hay un gran número de partículas del VIH en la sangre del paciente. El virus se disemina a través del cuerpo e infecta a los LT colaboradores, los macrófagos y las células dendríticas en los tejidos linfoides periféricos (Naif, 2013).

A medida que se propaga la infección por el VIH, el sujeto monta respuestas inmunitarias humorales y celulares antivíricas, Figura 13. Estas respuestas se evidencian por la seroconversión (habitualmente en 3 a 7 semanas de la exposición presumida) y por el desarrollo de LT CD8⁺ citotóxicos específicos frente al virus. Estas respuestas inmunitarias controlan parcialmente la infección y la producción de virus, y tal control se refleja en una reducción de la viremia hasta cifras bajas, pero detectables al cabo de unas 12 semanas de la exposición primaria y en un paciente dado, puede permanecer muy estable durante varios años. Este nivel de viremia estable, llamado *punto de ajuste vírico*, es predictivo de la velocidad de pérdida de LT CD4⁺ y, por tanto, de la progresión de la enfermedad por el VIH (Cohen, 2011).

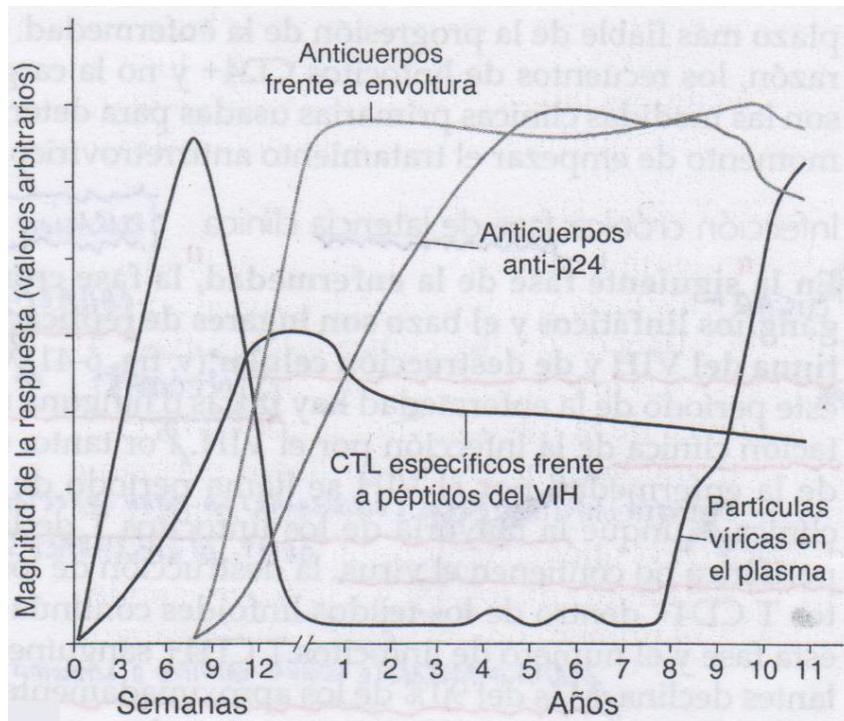


Figura 13. Respuestas inmunitarias humerales y celulares antivíricas (Kumar, 2015).

El síndrome retrovítico agudo es la presentación clínica de la propagación inicial del virus y de la respuesta del anfitrión. Se calcula que del 40 al 90 % de los sujetos que contraen una infección primaria sufren este síndrome. Suele producirse 3 a 6 semanas después de la infección y se resuelve de forma espontánea en 2 a 4 semanas. Desde el punto de vista clínico, esta fase se asocia a una enfermedad aguda autolimitada con síntomas inespecíficos, incluidos dolor faríngeo, mialgias, fiebre, pérdida de peso y astenia, a modo de síndrome gripal. También pueden aparecer otras manifestaciones clínicas, como el exantema, la adenopatía cervical, la diarrea y los vómitos (Melhuish, 2018).

Infección crónica

Durante este período de la infección hay pocas o ninguna manifestación clínica. Los pacientes están asintomáticos o sufren infecciones oportunistas leves, como la candidiasis oral (muguet), la candidiasis vaginal, el herpes zóster y quizás la tuberculosis por micobacterias (siendo esta última particularmente frecuente en regiones pobres, como el África subsahariana). También puede observarse una trombocitopenia autoinmunitaria. Por tanto, esta fase de la enfermedad por el VIH se llama período de latencia clínica (Melhuish, 2018).

Sin embargo, la replicación viral y la destrucción de los LT CD4⁺ dentro de los tejidos linfoides, ganglios linfáticos y el bazo principalmente (más del 90 % de los aproximadamente 10¹² LT del cuerpo se encuentran normalmente en los tejidos linfoides), continúa durante esta fase y por lo tanto el número de LT CD4⁺ sanguíneos circulantes declina con el tiempo (Naif, 2013).

De acuerdo con algunas estimaciones, solo 0.05 % de los LT CD4⁺ de los ganglios linfáticos sufren una infección latente, propiamente dicha. Como la mayoría de estos LT CD4⁺ son linfocitos de memoria, viven mucho tiempo, con un ciclo vital de meses a años, y por ello proporcionan un reservorio persistente de virus (Naif, 2013).

Durante esta fase, el virus puede “evolucionar” y deja de depender solo en el CCR5 para entrar en las células diana y pasa a emplear el CXCR4 o ambos. Este cambio de correceptor se asocia a una reducción más rápida de la cifra de LT CD4⁺, probablemente por la mayor infección de LT (Naif, 2013).

Al principio, el cuerpo puede continuar produciendo nuevos LT CD4⁺ y, por tanto, pueden reponerse casi tan rápidamente como se destruyen. Finalmente, tras un período de 7 a 10 años, de ciclo continuo de infección vírica y muerte de LT, se llega a una reducción considerable del número de LT CD4⁺ en los tejidos linfoides y en la circulación. Junto con esta pérdida de LT CD4⁺, las defensas del anfitrión empiezan a menguar y la proporción de LT CD4⁺ supervivientes infectados por el VIH aumenta como lo hace la carga. No es sorprendente que las concentraciones de RNA del VIH aumenten a medida que el anfitrión empieza a perder la batalla con el virus (Naif, 2013).

No está del todo claro como el VIH escapa al control inmunitario, pero se han propuesto varios mecanismos, entre ellos están la destrucción de LT CD4⁺, que son cruciales para una inmunidad eficaz, la variación antigénica y la reducción de moléculas de la clase I del CMH en las células infectadas, de modo que los antígenos víricos no son reconocidos por los LT CD8⁺ (Kumar, 2015).

SIDA

La última fase de la infección por el VIH es el SIDA, sin tratamiento, la mayoría de los pacientes progresan a esta etapa, que se caracteriza por una abolición de las defensas del anfitrión, un incremento llamativo del virus en el plasma y una enfermedad clínica grave que pone la vida en peligro (Naif, 2013).

Características clínicas del SIDA: El paciente adulto típico con SIDA acude con fiebre, astenia, pérdida de peso, diarrea, linfadenopatías generalizadas, múltiples infecciones oportunistas, enfermedad neurológica y, en muchos casos, neoplasias secundarias (agrupadas bajo la rúbrica de enfermedades indicadoras del SIDA) (Melhuish, 2018).

Infecciones oportunistas

Las infecciones oportunistas son responsables de la mayoría de las muertes de los pacientes con SIDA no tratados. Muchas de estas infecciones representan una reactivación de infecciones latentes, que normalmente se mantienen controladas gracias a un sistema inmunitario robusto, pero que no se han erradicado completamente porque los microorganismos infecciosos han evolucionado para coexistir con sus anfitriones. La frecuencia real de infecciones varía en diferentes regiones del mundo y se han reducido de forma acentuada con la llegada del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA), que emplea una combinación de tres o cuatro fármacos que bloquean diferentes pasos del ciclo vital del VIH (Del Campo, 2004).

Aproximadamente del 15 al 30 % de las personas infectadas por el VIH no tratadas sufren neumonía en algún momento durante el curso de la enfermedad, causada por el hongo *Pneumocystis jiroveci* (reactivación de una infección latente previa). Antes de la llegada del TARGA, esta infección era la enfermedad de presentación en alrededor del 20 % de los casos, pero la incidencia es mucho menor en los pacientes que responden al TARGA (Del Campo, 2004).

Muchos pacientes acuden con una infección oportunista diferente a la neumonía por *P. jiroveci*. Entre los microorganismos patógenos más frecuentes están *Candida*, citomegalovirus, micobacterias atípicas y típicas, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, el virus del herpes simple, papovavirus e *Histoplasma capsulatum* (Del Campo, 2004).

La *candidiasis* es la infección micótica más frecuente en los pacientes con SIDA y la infección de la cavidad oral, la vagina y el esófago son las manifestaciones clínicas más frecuentes. En los sujetos infectados por el VIH asintomáticos, la candidiasis oral es un signo de descompensación inmunitaria, y anuncia a menudo la transición al SIDA. La candidiasis invasora es infrecuente en los pacientes con SIDA, y habitualmente se produce cuando hay una neutropenia farmacológica o se han colocado catéteres (Sandhu, 2013).

El *citomegalovirus* puede producir una enfermedad diseminada, aunque, con mayor frecuencia, afecta al ojo y al tubo digestivo. La coriorretinitis se observaba aproximadamente en el 25 % de los pacientes antes de la llegada del TARGA, pero ha disminuido de manera espectacular después de su introducción. La retinitis por citomegalovirus se produce casi exclusivamente en los pacientes con cifras de LT CD4⁺ menores de 50 por microlitro. La enfermedad digestiva, que se observa en el 5 al 10 % de los casos, se manifiesta en forma de esofagitis y colitis, y esta última se asocia a múltiples úlceras mucosas (Del Campo, 2004).

La infección bacteriana diseminada por *micobacterias atípicas* (principalmente *Mycobacterium avium-intracelulare*) se produce de forma tardía, en el marco de una inmunodepresión intensa. En todo el mundo, casi un tercio de todas las muertes en los pacientes con SIDA son atribuibles a la tuberculosis. Los pacientes con SIDA sufren una reactivación de una enfermedad pulmonar latente, así como brotes de infección primaria. En contraste con la infección por micobacterias atípicas, *M. tuberculosis* se manifiesta pronto en el curso del SIDA. Como en la tuberculosis que sucede en otros marcos, la infección puede limitarse a los pulmones o afectar a múltiples órganos. El patrón de expresión depende del grado de inmunodepresión; la diseminación es más frecuente en los pacientes con un número muy bajo de LT CD4⁺. Más preocupantes son los

informes que indican que un número creciente de cepas aisladas son resistentes a múltiples fármacos antimicobacterianos (Sandhu, 2013).

La *criptococosis* se produce en torno al 10 % de los pacientes con SIDA. Como en otros marcos con inmunodepresión, la meningitis es la principal manifestación clínica de la criptococosis (Sandhu, 2013).

Toxoplasma gondii, otro invasor frecuente del sistema nervioso central en el SIDA, causa encefalitis y es responsable del 50 % de todas las lesiones de tipo masa del sistema nervioso central (Sandhu, 2013).

El *virus JC*, un papovavirus humano, es otra importante causa de infecciones del sistema nervioso central en los pacientes infectados por el VIH. Produce una leucoencefalopatía multifocal progresiva (Sandhu, 2013).

La infección por el *virus del herpes simple* se manifiesta por úlceras mucocutáneas que afectan a la boca, el esófago, los genitales externos y la región perianal (Del Campo, 2004).

La *diarrea persistente*, que es frecuente en los pacientes con un SIDA avanzado y sin tratar, se debe a menudo a infecciones por protozoos, como *Cryptosporidium*, *Isospora belli* o microsporidia. Estos pacientes tienen una diarrea acuosa profusa crónica con una pérdida masiva de líquido. La diarrea también puede deberse a la infección por bacterias entéricas, como *Salmonella* y *Shigella*, así como *M. avium-intracelulare* (Sandhu, 2013).

Tumores

Los pacientes con SIDA tienen una elevada incidencia de ciertos tumores, especialmente de *sarcoma de Kaposi (SK)*, linfoma de LB, cáncer de cuello uterino en mujeres y cáncer anal en hombres. Se calcula que del 25 al 40 % de los sujetos infectados por el VIH sin tratar sufrirán finalmente una neoplasia maligna. Una característica frecuente de estos tumores es que se

deben a virus DNA oncógenos, en concreto el virus del herpes del sarcoma de Kaposi (sarcoma de Kaposi), el VEB (linfoma de LB) y el virus del papiloma humano (carcinoma cervical y anal). El mayor riesgo de neoplasia maligna en los pacientes con SIDA se debe, principalmente, a que las infecciones no pueden contenerse y a la reactivación del virus, así como a una reducción de la inmunidad contra los tumores (Kumar, 2015).

Sarcoma de Kaposi: El sarcoma de Kaposi, un tumor vascular, es la neoplasia más frecuente en los pacientes con SIDA. Al comienzo de la epidemia del SIDA, hasta el 30 % de los hombres homosexuales o bisexuales afectados tenían SK, pero en los últimos años, con el uso del TARGA, se ha producido una reducción llamativa de su incidencia. Por el contrario, en las zonas del África subsahariana donde la infección por el VIH es frecuente y permanece en gran medida sin tratar, el sarcoma de Kaposi es uno de los tumores más frecuentes (Cuervo, 2006).

Las lesiones del SK se caracterizan por la proliferación de células fusiformes que expresan marcadores de células endoteliales (vasculares o linfáticas) y musculares lisas. Hay, además, una profusión de espacios vasculares en forma de hendiduras, lo que indica que las lesiones pueden surgir de precursores mesenquimatosos primitivos de los conductos vasculares. Además, las lesiones del SK muestran infiltrados crónicos de células inflamatorias. Muchas de las características del SK hacen pensar que no es un tumor maligno (a pesar de su apelativo). Por ejemplo, las células fusiformes de muchas lesiones del SK son policlonales u oligoclonales, aunque lesiones más avanzadas muestran en ocasiones un carácter monoclonal. El modelo actual de la patogenia del SK es que las células fusiformes producen factores proinflamatorios y angiógenos, que reclutan los componentes inflamatorios y neovasculares de la lesión, y los últimos componentes producen señales que ayudan a la supervivencia y crecimiento de la célula fusiforme (Cuervo, 2006).

Hay pruebas convincentes de que el SK se debe al *virus del herpes del SK (VHSK)*, también llamado *virus del herpes humano 8 (VHH-8)*. Aún no está claro cómo la infección por el VHSK lleva al SK. Como otros virus del herpes, el VHSK establece una infección latente, durante la cual

se producen varias proteínas con posibles funciones en el estímulo de la proliferación y evitación de la apoptosis de la célula fusiforme. Entre ellas está un homólogo vírico a la ciclina D y varios inhibidores de p53. Sin embargo, la infección por el VHSK, aunque necesaria para el desarrollo del SK, no es suficiente, y se necesitan cofactores adicionales. En la forma relacionada con el SIDA, ese cofactor es claramente el VIH. Se desconocen los cofactores relevantes del SK sin VIH. La depresión inmunitaria mediada por el VIH puede ayudar a la diseminación generalizada del VHSK en el anfitrión (Cuervo, 2006).

La infección por el VHSK no se limita a las células endoteliales. El virus se relaciona desde un punto de vista filogenético con la subfamilia linfotrópica del virus del herpes (virus del herpes γ); en línea con esto, su genoma se encuentra en los LB de los sujetos infectados. De hecho, la infección por el VHSK también está ligada a los infrecuentes linfomas de LB en los pacientes con SIDA (llamados *linfomas primarios con derrame*) y la enfermedad de Castleman multicéntrica, un trastorno linfoproliferativo de los LB (Cuervo, 2006).

Desde el punto de vista clínico, el SK asociado al SIDA es muy diferente de la forma esporádica. En los sujetos infectados por el VIH, el tumor es habitualmente generalizado y afecta a la piel, las mucosas, el tubo digestivo, los ganglios linfáticos y los pulmones. Estos tumores también tienden a ser más activos que el SK clásico (Cuervo, 2006).

Linfomas: El linfoma se produce con una frecuencia mucho mayor en los sujetos con SIDA, lo que lo convierte en uno de los diversos trastornos definidores del SIDA. Alrededor del 5 % de los pacientes con SIDA acuden con un linfoma, y aproximadamente otro 5 % lo sufren durante su evolución posterior. Con la llegada del tratamiento antirretrovírico eficaz, la incidencia de linfoma se ha reducido de forma sustancial en algunas poblaciones infectadas por el VIH. Sin embargo, incluso en la era del tratamiento retrovírico, el linfoma continúa apareciendo en las personas infectadas por el VIH con una incidencia que es al menos 10 veces superior a la de la media de la población. Estos hallazgos epidemiológicos indican que la asociación del linfoma y la infección por el VIH solo se explican parcialmente por una inmunodeficiencia de LT. De hecho,

basándonos en la caracterización molecular de los linfomas asociados al VIH y las consideraciones epidemiológicas anteriores, al menos dos mecanismos parecen subyacer al mayor riesgo de tumores de LB en los sujetos infectados por el VIH (Yarchoan, 2018).

La proliferación incontrolada de los LB infectados por virus del herpes oncógenos en el marco de una pérdida acentuada de LT (SIDA): Es necesaria la inmunidad mediada por el linfocito T para limitar la proliferación de los LB infectados por virus oncógenos, como el VEB y el VHSK. Con la pérdida acentuada de LT al final del curso de la infección por el VIH, este control se pierde. Por ello, los pacientes con SIDA tienen un riesgo alto de sufrir linfomas de LB muy activos compuestos de células tumorales infectadas por virus oncógenos, en particular el VEB (Yarchoan, 2018).

En la fase adulta, la mayoría de los sujetos normales están infectados por el VEB. Una vez establecida la inmunidad, el VEB persiste en tales sujetos en forma de infección latente en aproximadamente 1 de cada 100 000 LB, la mayoría de los cuales tienen un fenotipo de LB memoria. La activación de tales células, por el antígeno o por citocinas, revitaliza el programa codificado por el VEB de expresión génica que impulsa la proliferación del LB. Los pacientes con SIDA tienen concentraciones elevadas de varias citocinas, algunas de las cuales, incluida la IL-6, son factores de crecimiento para los LB. Estos pacientes también muestran una infección crónica por microorganismos patógenos que puede estimular a los LB. Sin la inmunidad del LT, estos clones infectados y activados por el VEB proliferan y adquieren finalmente nuevas mutaciones somáticas, lo que conduce a su crecimiento como linfomas de LB que expresan el VEB. Los tumores aparecen a menudo en zonas extraganglionares, como el sistema nervioso central, pero también en el intestino, las órbitas, los pulmones y otros lugares. Los pacientes con SIDA también tienden a sufrir linfomas infrecuentes que se manifiestan en forma de derrames malignos (también llamados linfomas primarios de cavidades), que se caracterizan porque las células tumorales están habitualmente coinfectadas por el VEB y el VHSK, un ejemplo muy infrecuente de cooperación entre dos virus oncógenos (Yarchoan, 2018).

Otras proliferaciones relacionadas con el VEB: El linfoma de Hodgkin, un tumor de LB inusual asociado a una respuesta inflamatoria tisular pronunciada, también se produce con mayor frecuencia en los sujetos infectados por el VIH. En casi todos los casos de linfoma de Hodgkin asociado al VIH, las células tumorales características (células de Reed-Sternberg) están infectadas por el VEB. Muchos pacientes infectados por el VIH y linfoma de Hodgkin tienen un recuento bajo de CD4 en el momento de la presentación de la enfermedad. La infección por el VEB es también responsable de la leucoplasia oral vellosa (proyecciones blancas en la lengua), que se debe a una proliferación de las células escamosas inducida por el VEB en la mucosa oral (Yarchoan, 2018).

Hiperplasia de LB en el centro germinal en el marco de la infección temprana por el VIH: Como se ha mencionado, incluso con un tratamiento antirretrovírico eficaz, la frecuencia global del linfoma en la población infectada por el VIH permanece elevada, incluso en aquellos con cifras normales de LT CD4⁺. Como podría esperarse, la mayoría de los linfomas que surgen en los pacientes con una cifra conservada de LT CD4⁺ no se asocian al VEB ni al VHSK. ¿Qué explica entonces el riesgo aumentado continuo de linfoma? La respuesta no se conoce, pero puede relacionarse con la profunda hiperplasia de LB en el centro germinal que tiene lugar pronto en el curso de la infección por el VIH. Recuerde que, en los centros germinales, los LB diversifican sus genes de inmunoglobulinas a través de roturas introducidas en su DNA con la enzima desaminasa inducida por la activación (AID). Este proceso es imperfecto y hay pruebas experimentales que demuestran que la AID puede causar mutaciones en los oncogenes implicados en la formación de linfomas de LB. Hay que destacar que los tumores de LB malignos que surgen fuera del marco de un SIDA completo en los sujetos infectados por el VIH, como el linfoma de Burkitt y el linfoma de LB grande difuso, se asocian, a menudo, a mutaciones de oncogenes como *MYC* y *BCL6*, portadores de las características moleculares de los “errores” cometidos durante los intentos de cambio de clase de inmunoglobulina y las hipermutaciones somáticas, dos acontecimientos dependientes de la AID que tienen lugar en los LB del centro germinal. De este modo, la llamativa hiperplasia de los LB en el centro germinal que se produce al principio de la infección por el VIH puede contribuir a la génesis del linfoma mediante

simplemente el aumento del número de LB “en riesgo” de adquirir posibles acontecimientos iniciadores del linfoma (Yarchoan, 2018).

Otros tumores: Además del SK y de los linfomas, los pacientes con SIDA también tienen una mayor incidencia de carcinoma del cuello uterino y de cáncer anal. Esto se debe, probablemente, a la reactivación del virus del papiloma humano (VPH) latente en el marco de la inmunodepresión. Este virus se asocia íntimamente al carcinoma epidermoide del cuello uterino y sus lesiones precursoras, la displasia cervical y el carcinoma *in situ*. La displasia cervical asociada al VPH es 10 veces más frecuente en las mujeres infectadas por el VIH que en las no infectadas. Por ello se recomienda que la exploración ginecológica forme parte del estudio de rutina de las mujeres infectadas por el VIH (Kumar, 2015).

Enfermedad del sistema nervioso central

La afectación del sistema nervioso central es una manifestación frecuente e importante del SIDA. El 90 % de los pacientes muestran alguna afectación neurológica en la necropsia y del 40 al 60 % tienen una disfunción neurológica clínica. Es importante que en algunos pacientes las manifestaciones neurológicas sean las únicas o las primeras manifestaciones de la infección por el VIH. Además de las infecciones oportunistas y neoplasias, se producen varios cambios neuropatológicos determinados por el virus. Entre ellos están la meningoencefalitis autolimitada que se produce en el momento de la seroconversión, la meningitis aséptica, la mielopatía vacuolar, las neuropatías periféricas y, con mayor frecuencia, una encefalopatía progresiva denominada en la clínica trastorno neurocognitivo asociado al VIH (Singer, 2010).

SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN PARA LA INFECCIÓN POR EL VIH

En enero de 1993, los CDC implementaron un sistema para la clasificación de las condiciones clínicas relacionadas con el VIH y una definición de caso para el SIDA en adolescentes y adultos, que hace énfasis en la importancia clínica del conteo de LT CD4⁺. El sistema de clasificación define 3 categorías: ***categoría 1*** (>500 células/ μ L), ***categoría 2*** (entre 200 y 499 células/ μ L) y ***categoría 3*** (<200 células/ μ L) (Grossman, 2014).

También existen 3 categorías clínicas. La *categoría clínica A* incluye a las personas que se mantienen asintomáticas o muestran linfadenopatía generalizada persistente (LGP) o síntomas de infección primaria por VIH (p. ej., enfermedad aguda por seroconversión). La *categoría clínica B* incluye a individuos con síntomas de inmunodeficiencia que carecen de gravedad suficiente para definir el SIDA. La *categoría clínica C* incluye a las enfermedades definitorias del SIDA que se listan en la definición de caso para vigilancia del SIDA (Grossman, 2014).

A cada persona con infección por VIH se le asigna una categoría de conteo de LT CD4⁺ y una categoría clínica. La combinación de estas categorías, las categorías para conteo de LT CD4⁺ 1, 2 y 3, aunadas a las categorías clínicas A, B y C, se propusieron en un inicio para orientar las decisiones clínicas y terapéuticas en torno al manejo de la infección por VIH. Este esquema de clasificación rara vez se utiliza en la práctica clínica actual, pero sigue siendo una herramienta para el informe epidemiológico. De acuerdo con la definición de caso de 1993, se considera que las personas en la categoría 3 o la categoría C padecen SIDA (Grossman, 2014).

Para el tratamiento clínico, las cifras de LT CD4⁺ sanguíneos son, quizás, el indicador a corto plazo más fiable de la progresión de la enfermedad. Por esta razón, los recuentos de LT CD4⁺ y no la carga vírica es la medida clínica primaria usada para determinar el momento de empezar el tratamiento antirretrovírico (Kumar, 2015).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) también cuenta con un marco de trabajo de categorías clínicas para adultos y adolescentes mayores de 15 años. Este sistema se basa en los síntomas clínicos. Las fases de la OMS corresponden a la *fase clínica 1*, que incluye a la persona en general asintomática y con LGP; la *fase clínica 2*, incluye a individuos con herpes zóster, pérdida ponderal moderada inexplicable (<10 % del peso corporal asumido), queilitis angular, infecciones respiratorias recurrentes, ulceraciones orales recurrentes, erupciones papulares pruriginosas, dermatitis seborreica e infecciones micóticas ungueales; la *fase clínica 3*, incluye la diarrea crónica inexplicable con duración superior a un mes, pérdida ponderal intensa

inexplicable (>10 % del peso corporal asumido), fiebre persistente inexplicable con duración mayor de un mes (>37.6 °C), candidiasis oral persistente, leucoplaquia pilosa oral, tuberculosis (TB), infecciones graves con posible origen bacteriano, neutropenia (<500 células/ μ L), anemia inexplicable (hemoglobina <8 g/dL), estomatitis ulcerativa necrosante aguda y trombocitopenia (plaquetas <50 000 células/ μ L); la *fase clínica 4*, incluye al síndrome de desgaste por VIH, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ), neumonía bacteriana recurrente, herpes simple, TB extrapulmonar, candidiasis esofágica, sarcoma de Kaposi (SK), infección por citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis del SNC, encefalopatía por VIH, criptococosis, infección diseminada por micobacterias no tuberculosas, leucoencefalopatía progresiva, candidiasis traqueal, criptosporidiosis, isosporiosis, micosis diseminadas, linfoma, bacteremia recurrente por *Salmonella*, carcinoma cervicouterino invasivo, y nefropatía y miocardiopatía sintomáticas relacionadas con el VIH (Grossman, 2014).

4. LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA AL VIH

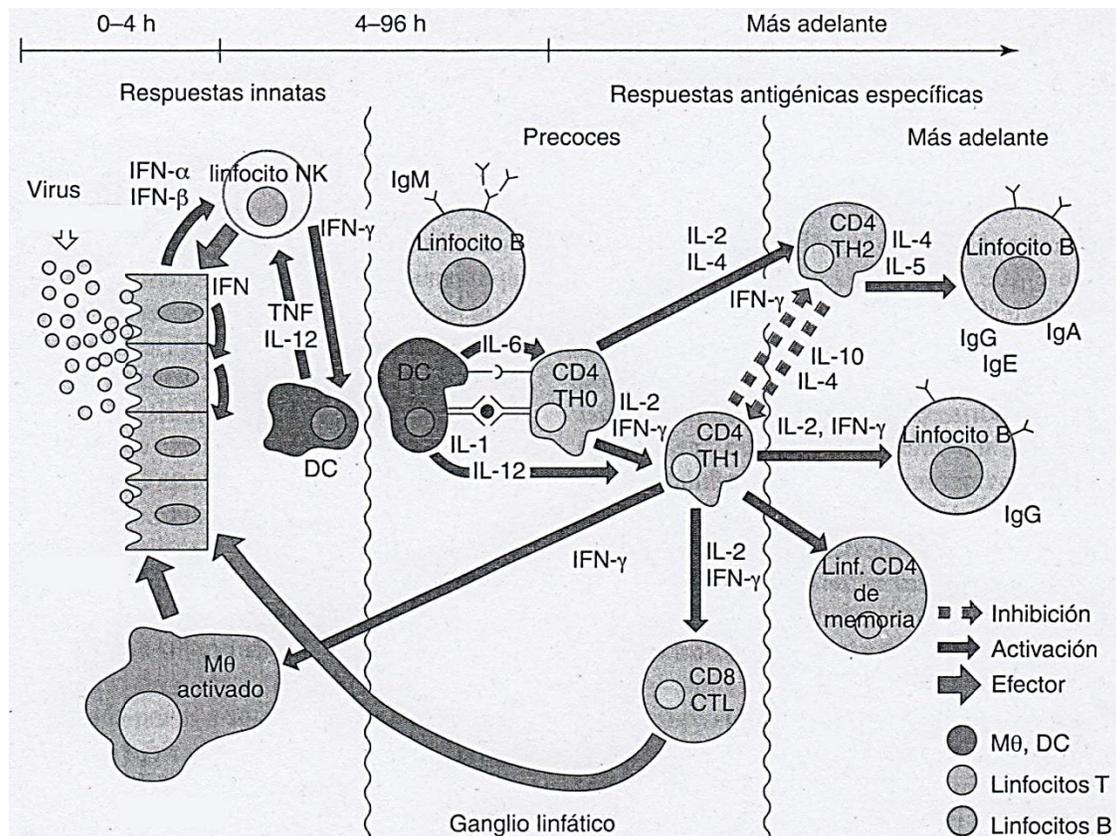


Figura 14. Respuesta antiviral (Murray, 2009).

RESPUESTA INNATA

La respuesta Inmune innata del organismo anfitrión es la que aparece más precozmente después de la exposición al virus (González, 2015).

Células dendríticas

Poco después de la infección, las células dendríticas reconocen productos virales (RNA viral) mediante receptores de reconocimiento de patrón (receptores tipo toll 7 y 8), y liberan citocinas antivirales como IFN-α, TNF-α, entre otras, que inhiben la replicación viral y promueven la activación de la respuesta inmunitaria. Se ha demostrado que la interacción de la cápside del VIH con la ciclofilina A (CYPA) induce la producción de interferón tipo I (Bhardwaj, 2012; Ryan,

2017). Además, activan a las células NK a través de la secreción de IL-12, IL-15 e IL-18. Las células dendríticas son las principales células presentadoras de antígeno (Bhardwaj, 2012; Montoya, 2006).

Células dendríticas plasmacitoides

Son las principales células productoras de IFN-I, producen 100 a 1000 veces más IFN-I que cualquier otro tipo de célula en el organismo, que, además de inhibir la replicación viral, puede contribuir a la proliferación de LT CD8⁺ no específicos (Bhardwaj, 2012).

Fenotípicamente, las células dendríticas plasmacitoides se identifican entre las células mononucleares de sangre periférica por la expresión en su superficie celular de las moléculas CD4, BDCA-2, HLA-DR y el receptor de alta afinidad para la IL-3 (IL-3R o CD123) (Montoya, 2006).

Las células dendríticas plasmacitoides se encuentran principalmente en los tejidos linfoides, mientras que en la sangre periférica corresponden al 0.2 % a 0.9 % de las células mononucleares (Montoya, 2006).

Varios estudios clínicos sugieren la importancia de las células dendríticas plasmacitoides durante la infección por el VIH. En algunos pacientes VIH con sarcoma de Kaposi limitado en su extensión y que no desarrollaron nuevas lesiones, el número de células dendríticas plasmacitoides se mantuvo en el rango normal; en contraste, pacientes con sarcoma de Kaposi progresivo que continuaban desarrollando lesiones, presentaban un número disminuido de células dendríticas plasmacitoides en sangre periférica. Además, se observaron un recuento normal de células dendríticas plasmacitoides en sangre periférica y una producción adecuada de IFN- α en individuos VIH+ que permanecían sanos, a pesar de estar infectados por más de 10 años y tener un recuento muy bajo de LT CD4⁺ (<100 células/ μ L); estos pacientes no recibían ninguna terapia antirretroviral. Estos resultados sugieren que las células dendríticas plasmacitoides pueden proteger a los individuos infectados con el VIH de desarrollar neoplasias e infecciones oportunistas, por medio de la producción de IFN- α . Además, estos hallazgos

muestran la flexibilidad inherente al sistema inmune, ya que una respuesta innata puede proteger a estos individuos, a pesar de que tienen una disminución notable en el número y la función de células tan importantes en la inmunidad adaptativa como los LT CD4⁺ (Piedrahita, 2007).

Células NK

Las células NK son activadas por el INF- α e IL-15 sintetizados por células dendríticas, también causa activación la unión de la glicoproteína gp120 del VIH a TLR9 (Mogensen, 2010).

Debido a su rápida movilización y actividad citotóxica constitutiva, se considera que las células NK son responsables del control inicial de la replicación viral, dando tiempo para que la respuesta inmune adaptativa se desarrolle y “elimine” los remanentes de la infección (Montoya, 2006).

En los individuos sanos, las células NK constituyen entre el 5 y 16 % de los linfocitos circulantes, con dos subpoblaciones que se diferencian de acuerdo con la expresión de las moléculas CD56 y CD16 (Taborda, 2014).

Las células NK CD56⁺⁺/CD16⁻, corresponden al 5 % de las células NK, producen IFN- γ , tienen acción inmunomoduladora y no son citotóxicas. En contraste, el 95 % de las células NK son CD56^{bajo}/CD16⁺⁺, no secretan IFN- γ , y tienen actividad citotóxica (secretan perforina) (Taborda, 2014).

Las células NK normalmente atacan aquellas células que tienen una baja expresión de las moléculas del CMH-I, muchas células infectadas regulan negativamente la expresión de las moléculas del CMH-I como una forma de evadir el reconocimiento por los LT CD8⁺, haciendo susceptibles a estas células de la eliminación por las células NK (Chakrabarti, 2010).

Las células NK pueden eliminar directamente las células infectadas por el VIH, por medio de la activación de uno de los receptores naturales de citotoxicidad (natural cytotoxicity receptors, NCR) como la molécula NKp44 o por medio de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (antibody-dependent celular cytotoxicity, ADCC) (Montoya, 2006).

La ADCC es clínicamente importante durante la infección por el VIH-1, pues se ha observado que una fuerte actividad de ADCC se asocia con una mayor duración del estado clínico asintomático y una mejor evolución clínica (Montoya, 2006).

Las células NK son también una fuente de citocinas inmunorreguladoras como el INF- γ , el FNT- α y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), así como de las quimiocinas beta MIP-1 α y RANTES, factores que pueden inhibir la replicación del VIH-1 (González, 2015).

El INF- γ tiene una actividad anti-VIH directa, mediada principalmente por un antagonismo de la transactivación viral inducida por la proteína viral Tat (González, 2015).

Otras células

Los neutrófilos son las células más abundantes de la inmunidad innata. Además de su potente actividad fagocítica, los neutrófilos producen proteínas y citocinas proinflamatorias que favorecen el control de la infección. Sin embargo, se ha observado que la actividad de los neutrófilos se encuentra disminuida durante toda la evolución de la infección por el VIH (Molina, 2002).

Factores solubles

La lectina unidora de manosa (Mannose-Binding Lectin, MBL) y proteínas del complemento se unen directamente al VIH, estimulando la fagocitosis mediada por los neutrófilos y macrófagos. Se ha observado que los individuos con una baja concentración sérica de MBL tienen un mayor riesgo de infección por el VIH y en ellos la progresión al SIDA es más rápida. Pese a estas

observaciones, actualmente se considera que la acción de estos factores solubles en el control de la infección por el VIH tiene muy poca relevancia (Montoya, 2006).

Las quimiocinas bloquean la infección por el VIH al competir por los receptores (que son los correceptores para el VIH), dirigen el reclutamiento y activan las funciones de células inmunomoduladoras y efectoras como las células NK, las células dendríticas, los LT efectoras y de memoria, y los macrófagos, acumulándolas en los sitios de replicación del VIH (Montoya, 2006).

El interferón constituye la primera defensa activa del organismo frente a la infección vírica. Además de inhibir la replicación del virus en la célula diana, favorece el reconocimiento de la célula infectada por los LT. El IFN está formado por una familia de proteínas que puede subdividirse de acuerdo con diversas características, como la célula de origen y el modo de acción. Los IFN- α e IFN- β (IFN-I) comparten muchas propiedades, como la homología estructural y el modo de acción (González, 2015; Mogensen, 2010; Murray, 2009).

Los LB, los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas inmaduras producen IFN- α , mientras que los fibroblastos y otras células generan IFN- β . El mejor inductor de la producción de IFN- α e IFN- β es el RNA bicatenario (RNAbc) (González, 2015; Mogensen, 2010).

El IFN- α y el IFN- β aumentan la expresión de los antígenos CPH de clase I y refuerzan la capacidad de la célula para presentar el antígeno y conseguir que sea una mejor diana para los LT citotóxicos (LTC) (González, 2015).

El interferón se une a receptores específicos presentes en las células adyacentes e induce la producción de proteínas antivíricas. Sin embargo, estas proteínas antivíricas no se activan hasta que se unen a un RNAbc. Los principales efectos antivíricos del interferón son producidos por dos enzimas 2',5'-oligoadenilato-sintetasa (una polimerasa poco habitual) y una proteína cinasa R (PKR). La infección vírica de la célula y la producción de RNAbc conllevan la activación de estas

enzimas y desencadenan la aparición de una cascada de procesos bioquímicos que conducen a **1)** la inhibición de la síntesis de proteínas por fosforilación de un importante factor ribosómico de iniciación (factor eucariótico de iniciación 2α [Eif-2 α] por parte de la enzima PKR, y **2)** la degradación de RNAm (preferentemente RNAm vírico) por la ribonucleasa L activada por 2',5'-oligoadenosina. En esencia, este proceso provoca una “huelga” de la fábrica celular de síntesis de proteínas que impide la replicación del virus. La inhibición de la síntesis de proteínas puede disminuir la producción de una proteína represora del gen del interferón y permitir la expresión de este último (Chakrabarti, 2010).

El IFN- γ , conocido también como factor de activación de macrófagos, es un interferón de tipo 2, una citocina producida por los linfocitos NK y los LT activados en una fase más tardía de la infección (González, 2015).

El IFN- γ provoca una inhibición de la replicación vírica y representa el componente que define la respuesta TH1, su estructura y su modo de acción son diferentes del resto de interferones (González, 2015).

La activación de los macrófagos por el IFN- γ favorece la producción de otras moléculas de IFN- α e IFN- β , la secreción de otros modificadores de la respuesta biológica, la fagocitosis, la captación de otras células y la aparición de respuestas inflamatorias. El IFN- γ incrementa la expresión de los antígenos CPH de clase II en los macrófagos, de modo que favorece la presentación del antígeno a los LT (González, 2015).

La producción de interferón origina la aparición de síntomas sistémicos, como el malestar general, las mialgias, los escalofríos y la fiebre (síntomas “gripales” inespecíficos), sobre todo durante la viremia (Murray, 2009).

RESPUESTA ADAPTATIVA

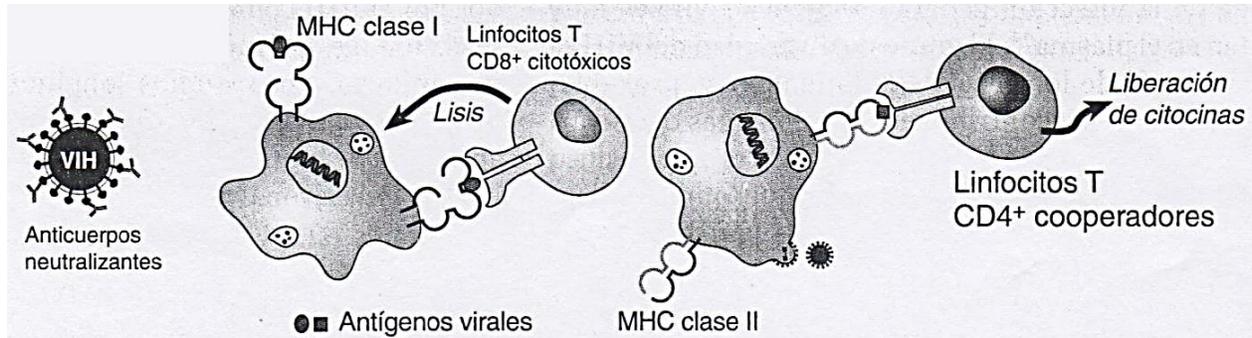


Figura 15. Respuestas inmunitarias específicas contra el VIH (Mandell, 2012).

Las CPA profesionales (células dendríticas) hacen la transición desde la inmunidad innata hacia la inmunidad adaptativa al presentar antígenos a LT, en el ganglio linfático (Ryan, 2017).

Linfocitos T CD4⁺

Los LT CD4⁺ proveen las señales complementarias que requieren los LB para la producción de anticuerpos y los LT CD8⁺ para desplegar su actividad citotóxica; además, producen las citocinas necesarias para potenciar la respuesta efectora de las principales células de la inmunidad innata como los macrófagos, las células NK, las células dendríticas y los neutrófilos. Las IL-12, IL-4, IL-6, IL-16 e IFN- γ determinan si predomina una respuesta inmune adaptativa tipo Th1 o Th2 (Chakrabarti, 2010; Mohan, 2014).

La respuesta Th1 coordina la acción del sistema inmune contra la infección intracelular (Chakrabarti, 2010).

La respuesta tipo Th2 regula la inmunidad contra los virus extracelulares mediante el estímulo para la secreción de anticuerpos y se ha observado que predomina en los pacientes infectados por el VIH (Chakrabarti, 2010).

Inmunidad celular

Linfocitos T CD8⁺

Los LT CD8⁺ tienen acciones contra el VIH, tanto en la respuesta innata como en la adaptativa y se encargan del control inicial de la infección durante la primoinfección (Mc Michael, 2001).

Estas células controlan la replicación del VIH en las células infectadas por medio de dos mecanismos: **1)** por una respuesta antiviral no citotóxica (CD8⁺ T cell noncytotoxic antiviral response, CNAR) y por **2)** la actividad citotóxica clásica (adaptativa) (Mc Michael, 2001).

La actividad CNAR es mediada por un factor soluble secretado, denominado el factor antiviral de los LT CD8⁺ (CD8⁺ T cell antiviral factor, CAF). El CAF es aparentemente una nueva proteína, diferente de otros factores celulares con actividad antiviral conocida, como los IFN y las quimiocinas (Mc Michael, 2001).

La actividad citotóxica clásica está mediada por perforina que hace orificios en la célula blanco a través de los cuales la granzima puede entrar y destruir las células infectadas. Además, los LT CD8⁺ expresan ligando Fas que puede unirse a Fas (CD95) sobre células infectadas, lo que da por resultado muerte celular inducida por apoptosis (Ryan, 2017).

Durante la infección, el número de LT CD8⁺ específicos de antígeno puede aumentar hasta 50 000-100 000 veces (Murray, 2009).

Los LT CD8⁺ producen IFN- γ que crea un estado antiviral y quimiocinas β (MIP 1- α , MIP 1- β y RANTES) que se unen a CCR5 y reducen la capacidad del VIH para infectar otras células no infectadas (Ryan, 2017).

Inmunidad humoral

Durante la evolución de la infección, los LB responden a antígenos del VIH y se induce la producción de anticuerpos (Montoya, 2006).

Inicialmente, los LB ven antígenos en la forma natural, y más tarde por medio de interacción con LT CD4⁺ específicos para VIH (Ryan, 2017).

La respuesta de anticuerpos a diversos antígenos del VIH es detectable a las 6 a 9 semanas de la infección. Las moléculas del VIH más inmunógenas que desencadenan respuestas de anticuerpos parecen ser las glucoproteínas de la cubierta, y hay títulos altos de anticuerpos anti-gp120 y anti-gp41 en la mayoría de los sujetos infectados por el VIH. Otros anticuerpos anti-VIH que se encuentran con frecuencia en los sueros de los pacientes son los anticuerpos frente a p24 y la transcriptasa inversa (Abbas, 2015).

Los primeros anticuerpos no son neutralizantes, generalmente son malos inhibidores de la infecciosidad del virus y de sus efectos citopáticos. La producción de IgM indica la presencia de una infección primaria, IgG aparece después. Los anticuerpos neutralizadores contra gp120 aparecen 2 a 3 meses después de la infección primaria (Baum, 2010).

Algunos anticuerpos neutralizantes de VIH específicos son: 2G12, IgG1 b12, 2F5, 4E10, PG9, PG16, VRC01, NIH45-46, PGT121, PGT125 y 10E8 (Bhardwaj, 2012).

Los anticuerpos se unen a las proteínas virales que interactúan con los receptores y correceptores, previniendo la entrada del VIH a las células blanco (Baum, 2010).

Otro de los mecanismos antivirales ejercido por los anticuerpos corresponde a la ADCC, mediada por macrófagos y células NK, la cual se desencadena cuando una célula infectada que expresa en su superficie proteínas del VIH es reconocida por los anticuerpos específicos que, uniéndose a los receptores Fcγ de esas células efectoras, provocan la lisis de las células infectadas (Baum, 2010).

POR QUÉ EL VIRUS GANA LA BATALLA

A pesar de una respuesta inmunitaria robusta, el sistema inmunitario no logra eliminar el VIH de individuos infectados (Lu, 2013). Esto podría atribuirse a varias razones, entre ellas:

Inmunopatogenia: Las células encargadas de defender al organismo del VIH son al mismo tiempo el blanco de la infección viral.

La función de las células dendríticas también se ve afectada durante la infección por VIH. La disfunción puede ser una consecuencia de interacciones virales directas con DC-SIGN, o un resultado de mecanismos indirectos como la producción de IL-10 por monocitos. Esta disfunción podría contribuir a la falta de inmunidad adaptativa antiviral efectiva y la falta de activación adecuada de células NK (Lu, 2013).

Las células dendríticas plasmacitoides producen quimiocinas que atraen a los LT, lo que puede facilitar la propagación viral al proporcionar una fuente de nuevos LT CD4⁺ para que infecte el VIH (Bhardwaj, 2012).

Los anticuerpos anti-VIH que no tienen capacidad neutralizante pueden llegar a potenciar la infección de células como los neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas mieloides, células NK y LB que expresan receptores Fcγ, los cuales unen la fracción FC de las inmunoglobulinas que se encuentran formando complejos inmunes con los virus (Baum, 2010).

El VIH tiene una tasa de mutación sumamente alta, que da por resultado variación antigénica, por la tendencia al error de la transcripción inversa, y que causa variantes de escape de CTL y anticuerpos y de esta manera puede evitar ser detectado. Se calcula que en una persona infectada se produce todos los días cualquier posible mutación puntual en el genoma del virus, el sistema inmunitario es incapaz de seguir el ritmo del virus en mutación. Una región de la molécula de glicoproteína gp120, llamada asa V3, es uno de los componentes antigénicos más variables del virus; varía incluso en cepas de VIH tomadas del mismo sujeto en diferentes momentos (Abbas, 2015; Ryan, 2017).

Muchos epítomos del virus que podrían servir en potencia de dianas a los anticuerpos ampliamente neutralizantes están protegidos también por azúcares voluminosos ligados con enlaces N-glucosídicos que conforman lo que se conoce como el escudo glucano del VIH (Mandell, 2012).

Las células infectadas por el VIH pueden evadirse de los CTL a través de una reducción de la expresión de las moléculas de la clase I del MHC. La proteína Nef del VIH inhibe la expresión de moléculas de MHC-I, sobre todo al promover la interiorización de estas moléculas (Lu, 2013).

La capacidad del virus de poder integrarse al genoma del hospedero.

5. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

A mediados de la década de 1980 se introdujo el diagnóstico del VIH. Desde entonces, las pruebas diagnósticas han tenido un gran desarrollo como consecuencia del progreso en los conocimientos de los mecanismos inmunopatogénicos, de la relación hospedador-virus, de los mecanismos de replicación vírica, y de la respuesta inmune que sucede en los individuos infectados en el curso de la infección. Los adelantos en la tecnología, principalmente los avances en técnicas de biología molecular a través de la incorporación de la PCR, sin duda han contribuido a implementar métodos de laboratorio de inestimable valor para el manejo del paciente VIH (Cornett, 2013).

En el curso de la infección se pueden utilizar varios marcadores para identificar la infección y monitorizar su tratamiento. El momento de aparición de cada uno de ellos es distinto, Figura 16, y la elección del marcador a detectar va a depender del objetivo del diagnóstico (García, 2011).

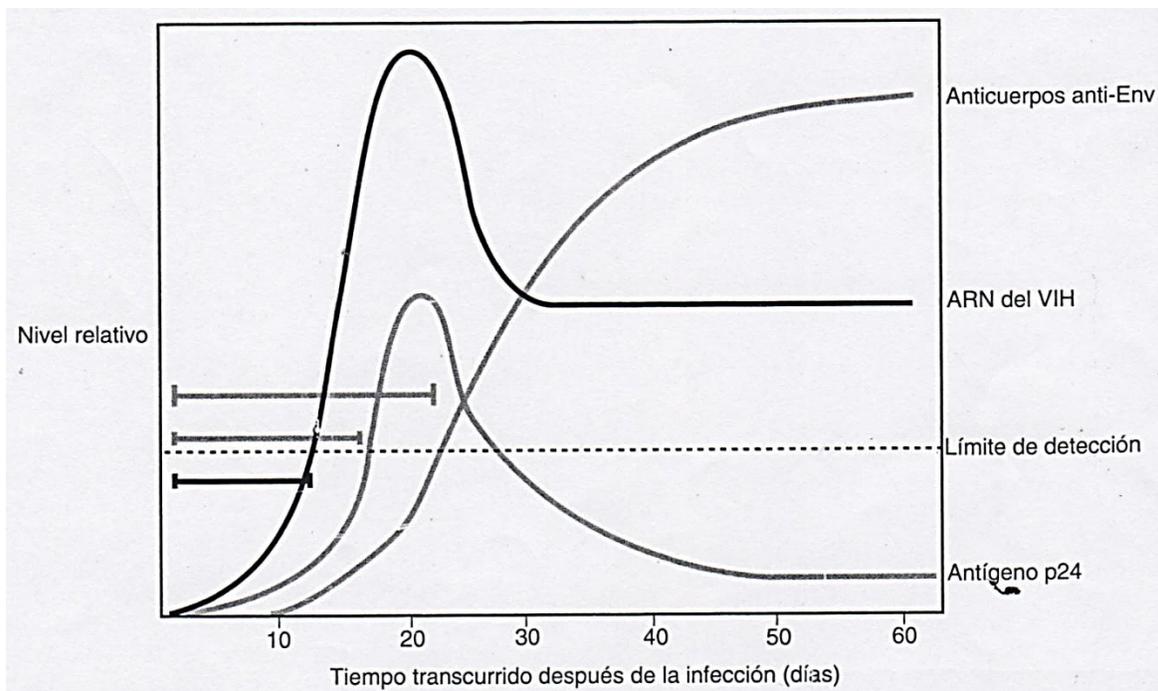


Figura 16. Orden de aparición de algunos marcadores para la identificación de la infección por VIH (Mandell, 2012).

El primer marcador que aparece tras la infección es el RNA-VIH que se puede detectar por técnicas de amplificación aproximadamente a las dos semanas de la infección, generalmente a los 10-12 días. Prácticamente al mismo tiempo que el RNA-VIH, se puede detectar el DNA de VIH integrado en el genoma celular (DNA proviral) (García, 2011).

El antígeno p24 aparece en suero a los 11-13 días, y se puede detectar, con las técnicas de máxima sensibilidad, aproximadamente durante 1 mes y medio. Cuando aparecen los anticuerpos, disminuyen los niveles de viremia y desaparece el antígeno p24 como consecuencia de la formación de inmunocomplejos (García, 2011).

Los anticuerpos se detectan en el suero a las tres o cuatro semanas de la infección, con una media de 22 días, y alcanzan su concentración máxima a las 10-12 semanas (García, 2011).

Ninguna prueba puede detectar el virus inmediatamente después de la infección. La fiabilidad de las diferentes pruebas de detección del VIH se mide de acuerdo a su sensibilidad y su especificidad (CENSIDA, 2018).

Sensibilidad diagnóstica: habilidad de la prueba para ser positiva en individuos enfermos.

Especificidad diagnóstica: habilidad de la prueba para ser negativa en individuos sanos.

Las pruebas de elevada sensibilidad se deberían utilizar cuando el objetivo es reducir al mínimo el número de resultados falsos negativos, como en el análisis sistemático de la sangre donada. Cuando lo que se pretende es reducir al mínimo los falsos positivos, como en el caso de la confirmación de si una persona está infectada o no por el VIH, deben usarse las pruebas con una elevada especificidad (CENSIDA, 2018).

También, es necesario tener presente una advertencia en la comprobación del VIH y es que las pruebas actuales pueden no detectar de manera fiable la totalidad de la miríada de variantes con tasas elevadas de mutación rápida del VIH, en especial los subtipos que normalmente no están presentes en una población (Tang, 2012).

Los CDC recomiendan ahora la detección sistemática de infecciones por VIH en varias circunstancias, sobre todo en pacientes que comienzan tratamiento para tuberculosis y en los que buscan tratamiento para las infecciones de transmisión sexual (Tortora, 2017).

El diagnóstico de infección por VIH es establecido por el médico, según la norma mexicana vigente, cuando: la persona tiene una prueba de ELISA para VIH repetidamente positiva, además de una prueba confirmatoria de Western blot positiva o una prueba de ELISA de cuarta generación de anticuerpos y antígenos del VIH y algunos de los factores de riesgo (Salinas, 2017).

Se sabe que una mujer embarazada puede transmitir la infección al producto durante el embarazo, en el parto o incluso después, durante el amamantamiento al seno materno. Los anticuerpos del isotipo IgG cruzan o atraviesan la placenta, por lo cual el feto o producto de una mujer embarazada que está infectada con el VIH tiene anticuerpos IgG contra el virus sin estar necesariamente infectado (Álvarez, 2017).

La presencia de anticuerpos anti-VIH en un recién nacido no es sinónimo de infección y por lo tanto tiene que demostrarse la existencia del virus en la sangre del producto mediante una prueba de PCR. La prueba de PCR que se usa con esta finalidad no es la misma que la prueba utilizada para la carga viral (Álvarez, 2017).

PRUEBAS SEROLÓGICAS

Los ensayos serológicos (detección de anticuerpos) se utilizan predominantemente para el diagnóstico de infección por VIH (CENSIDA, 2018).

Un problema con la comprobación de anticuerpos es la ventana de tiempo transcurrido entre la infección y la aparición de anticuerpos detectables, o seroconversión. Este intervalo, puede ser de hasta 3 meses. Debido a este retraso, el receptor de un trasplante de órgano o una transfusión sanguínea puede infectarse con VIH aun cuando las pruebas de anticuerpos no

hayan revelado la presencia del virus en el donante. Las mejoras en las pruebas han acortado el período de ventana (Tortora, 2017).

Pruebas rápidas

A veces se pueden plantear situaciones urgentes y por ello se han desarrollado técnicas de ejecución rápida, que no necesitan aparataje, se pueden interpretar a simple vista, son relativamente económicas y son especialmente útiles en las clínicas de atención de urgencias, así como en países con escasos recursos o en vías de desarrollo. Los resultados se obtienen en 10 a 20 minutos y algunas pruebas pueden realizarse en el hogar (García, 2011; Tortora, 2017).

Se basan en la aglutinación de partículas sensibilizadas de látex, o eritrocitos, técnicas de Dot-inmunoensayo y de inmunocromatografía capilar (García, 2011).

La sensibilidad oscila entre el 85-99 %, y la especificidad entre el 93-99 % (Cornett, 2013).

Las pruebas usan orina o cantidades de sangre como las obtenidas por punción digital, y la prueba OraQuick puede incluso usar un hisopado oral de la saliva para comprobar anticuerpos contra VIH (Tortora, 2017).

Las pruebas de detección rápidas deben ser confirmadas. Se suelen producir falsos negativos en muestras con bajo nivel de anticuerpos o estadios recientes de infección, y falsos positivos en regiones con alta prevalencia de anticuerpos (Shetty, 2011).

ELISA

El método más frecuente de estudio de los anticuerpos contra VIH es el de ELISA. La prueba de ELISA que se utiliza en la actualidad para el VIH es una prueba estandarizada a nivel mundial para garantizar una alta sensibilidad, que es cercana al 100 %, y una gran especificidad, con valor predictivo positivo y negativo que aseguran la confianza en los resultados (Engleberg, 2013; García, 2011).

Las pruebas actuales utilizan antígenos virales en forma de péptidos sintéticos que contienen los determinantes inmunodominantes de las proteínas más inmunogénicas del VIH-1 y el VIH-2 además de un anticuerpo de captura de antígeno viral para estos virus (García, 2011).

Al paso de los años esta prueba de ELISA se ha mejorado con el empleo de proteínas recombinantes obtenidas por ingeniería genética; otro gran avance en las pruebas que se usan de manera rutinaria en la actualidad es la ventaja de detectar la presencia del antígeno viral p24, con lo cual la sensibilidad y la especificidad se mejoran más porque incrementa la detección de manera cercana a la ventana de la seroconversión, Figura 17 (García, 2011).

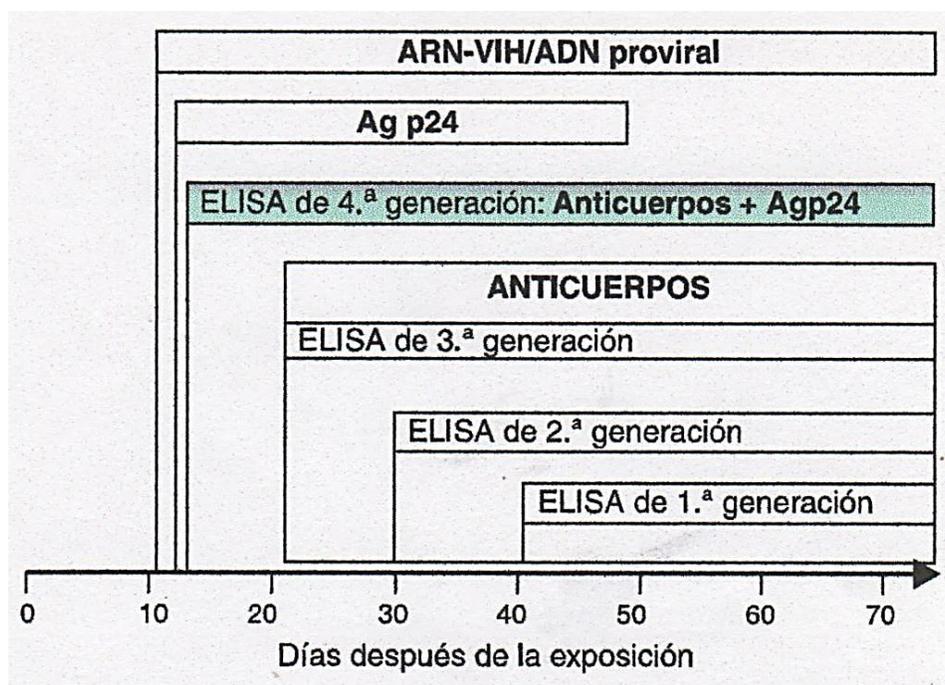


Figura 17. Comparación de los tiempos de detección en diferentes generaciones de ELISA (García, 2011).

Aunque la ELISA es una prueba altamente sensible (más del 99 %), no es por completo específica y ocurren resultados falsos positivos. En consecuencia, los resultados positivos de ELISA deben verificarse con una prueba más específica (Engleberg, 2013).

Procedimiento: El suero de las personas se pone en contacto con los antígenos virales que están en el fondo de pozos de poliestireno o de cloruro de polivinilo. Si existen anticuerpos en el

suero de las personas, éstos se fijan a los antígenos; después se agrega un segundo anticuerpo (contra la inmunoglobulina) conjugado con una enzima (por lo general peroxidasa) y la reacción antígeno-anticuerpo se revela con una mezcla del sustrato de la enzima (usualmente peróxido de hidrógeno) y un compuesto que desarrolla color o cromógeno, Figura 18. La intensidad del color de la mezcla de reacción se lee en un espectrofotómetro (Salinas, 2017).

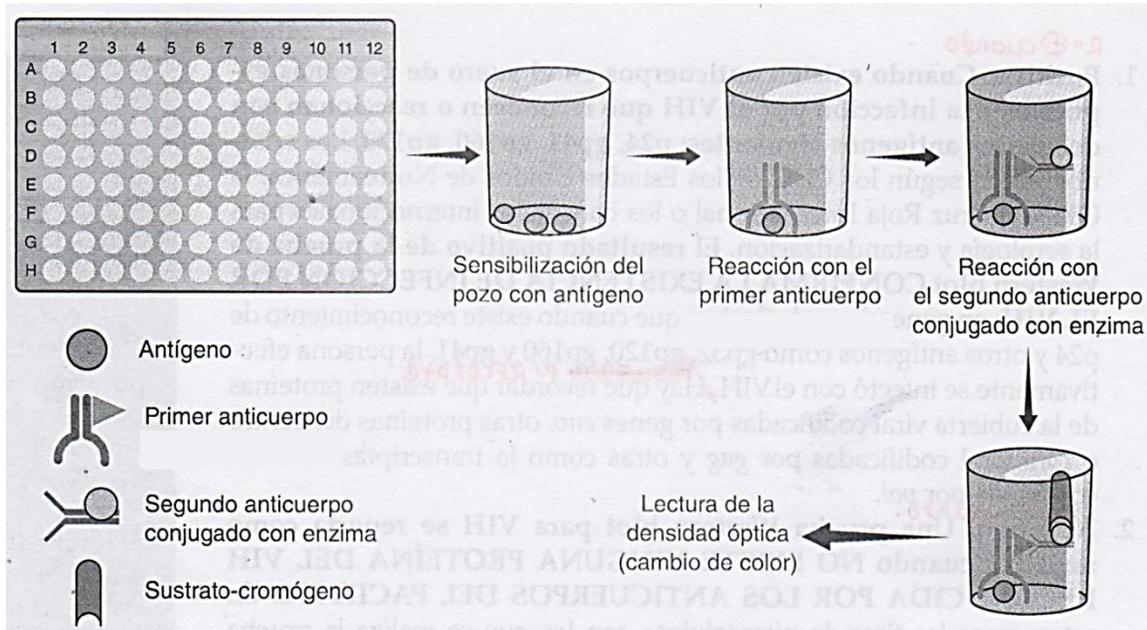


Figura 18. Esquema de la prueba inmunoenzimática (ELISA) (Salinas, 2017).

Los resultados de una prueba de ELISA para VIH se expresan como positivo o negativo. Los resultados de una prueba inmunoenzimática para VIH son positivos cuando la intensidad del color de la prueba pone en evidencia la existencia de anticuerpos generalmente IgG contra antígenos del VIH-1 o VIH-2 o también antígeno viral de estos virus (Cornett, 2013).

Un resultado aislado de ELISA positiva para VIH en una persona puede ser una prueba falsa positiva. Por esto, cuando una prueba de ELISA para VIH es repetidamente positiva se manda a confirmar con la prueba de Western blot (Cornett, 2013).

Algunas causas de pruebas falsas positivas son: inmunización reciente contra el virus de la influenza, presencia de una enfermedad autoinmune, presencia de mieloma múltiple, hepatopatías como cirrosis biliar y hepatitis alcohólica, transfusión de sangre o plasma con

anticuerpos contra el VIH e inyección reciente de gammaglobulina humana con anticuerpos anti-VIH (Shetty, 2011).

Una persona con exposición reciente al VIH puede estar infectada y no portar anticuerpos anti-VIH en la sangre, a esto se le llama prueba falsa negativa. La causa frecuente de esta situación es que el paciente se encuentra en el llamado período de ventana, en el cual los anticuerpos todavía no están presentes en cantidades detectables en el suero. En pacientes con factores de riesgo para la infección por VIH en los que se sospecha la existencia de infección debe repetirse la prueba de ELISA 2 a 3 meses después de la primera prueba (Cornett, 2013).

Algunos pacientes en las fases terminales del SIDA tienen pruebas serológicas negativas, presumiblemente por la disfunción grave de las células B. Afortunadamente, los pacientes con enfermedad avanzada pueden por lo general identificarse por otros medios (Engleberg, 2013).

Aquí la regla de oro es: toda prueba de ELISA para VIH repetidamente positiva debe confirmarse con una prueba de Western blot según la norma mexicana vigente. En Estados Unidos de Norteamérica se ha adoptado un algoritmo diferente que establece que una prueba de ELISA positiva se confirma con otra prueba de ELISA que diferencia entre VIH-1 y VIH-2, y luego se hace una prueba de ácidos nucleicos (NAT, del inglés nucleic acid test) (Salinas, 2017).

Portadores de VIH: término para designar a las personas que tienen una prueba de ELISA positiva para el VIH, confirmada por Western blot, sin alteraciones inmunológicas ni manifestaciones clínicas de infección. Estas personas deberán estar bajo vigilancia porque existen factores como la diabetes mellitus o las coinfecciones, como tuberculosis, hepatitis, infecciones por citomegalovirus o herpes virus que aceleran el avance de la replicación del VIH (Álvarez, 2017).

Antígeno p24

El antígeno p24 es la proteína viral central producida por el gen *gag*, y su presencia denota una replicación viral activa. Se observan niveles elevados en la infección aguda, algo que puede ser útil para el diagnóstico en esas circunstancias (Engleberg, 2013).

El antígeno p24 se puede determinar en suero y plasma con técnicas de ELISA de captura que aumentan la sensibilidad que en el momento actual puede llegar a ser de 8 pg/mL, lo que según algunos estudios puede equivaler a 5 000-10 000 copias de RNA de VIH (Shetty, 2011).

PRUEBAS CONFIRMATORIAS

Western Blot

La inmunoelectrotransferencia o Western blot es una prueba recomendada oficialmente por la norma mexicana y por los organismos internacionales encargados de la salud humana, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), para confirmar la existencia de infección por el VIH. Esta prueba constituye una forma sensible y específica, sin embargo, requiere mucho tiempo y es cara como para usarse con fines de detección primaria. La prueba de Western blot consiste en demostrar la presencia de anticuerpos del isotipo IgG contra diferentes antígenos del VIH (Álvarez, 2017; Cornett, 2013; Shetty, 2011).

La prueba de Western blot se realiza de la siguiente manera: primero se hace una electroforesis en un gel de poliacrilamida lineal o con gradiente colocando la mezcla de antígenos proteicos que se desea separar en el gel, hay que recordar que las proteínas migran en un campo eléctrico según su carga y su tamaño o peso molecular. Luego se hace una transferencia de las proteínas ya separadas del gel hacia un papel de nitrocelulosa, puesto que para esto se emplea también electricidad, el procedimiento se denomina inmunoelectrotransferencia. El papel de nitrocelulosa, que ahora ya contiene las proteínas virales, se corta en tiras para que éstas puedan utilizarse de modo individual. La tercera parte de la prueba consiste en poner en

contacto el suero del paciente con la tira del papel, los anticuerpos presentes en el suero reaccionan con algunos de los antígenos proteicos que están en la tira. La reacción antígeno-anticuerpo se pone en evidencia con un segundo anticuerpo que está conjugado con una enzima y esto se percibe a simple vista con una mezcla de sustrato y cromógeno. En el caso de las pruebas de Western blot aprobadas por las autoridades de salud para el diagnóstico, las tiras se venden comercialmente (Cornett, 2013).

Un resultado positivo se considera cuando los anticuerpos en el suero reconocen o reaccionan con al menos dos de los antígenos siguientes: p24, gp41, gp160, gp120. Los criterios varían según los CDC de los Estados Unidos de Norteamérica, la OMS, la Cruz Roja Internacional o los consorcios internacionales para la serología y estandarización. El resultado positivo confirma la existencia de infección por el VIH (Salinas, 2017).

Es importante, que los individuos con resultados positivos, reciban asesoramiento acerca de los temas vinculados con la transmisión, de manera que se pueda disminuir al mínimo la diseminación (Engleberg, 2013).

Una prueba Western blot para VIH se reporta como negativa cuando no existe ninguna proteína del VIH reconocida por los anticuerpos del paciente. En estos casos las tiras de nitrocelulosa con las que se realiza la prueba quedan completamente blancas excepto en el área del control interno de la prueba para garantizar la certeza absoluta de los resultados. Un resultado negativo indica que la prueba de ELISA para VIH en la que se basó la decisión de solicitar la confirmatoria es una prueba falsa positiva (Salinas, 2017).

El resultado indeterminado se reporta cuando no se cumple ninguno de los criterios mencionados en los párrafos anteriores, es decir existe solamente una banda de reacción positiva, Figura 19. Debe repetirse 3 meses después. La repetición de la prueba de Western blot después de ese período puede resultar positiva, con lo que se confirma la presencia de la

infección. Si el resultado es negativo o indeterminado en esa ocasión, la presencia de infección se descarta (Salinas, 2017).

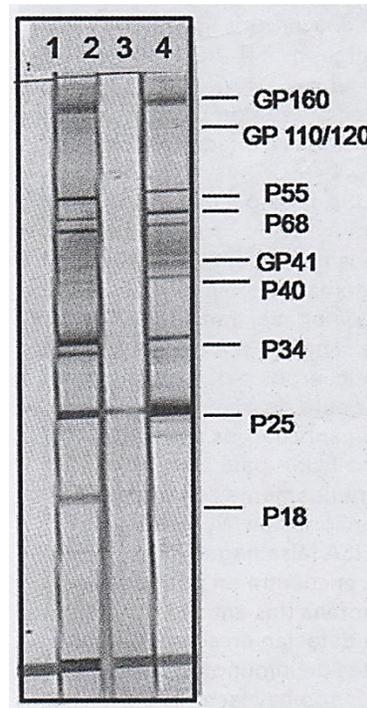


Figura 19. Resultados posibles en la prueba de WB, **carril 1:** negativo, **carril 2:** positivo, **carril 3:** indeterminado y **carril 4:** control positivo (Salinas, 2017).

Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

El ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFI) es una técnica para identificar la presencia de anticuerpos mediante la capacidad de reaccionar ante antígenos virales expresados en las células infectadas. Los anticuerpos ligados se visualizan mediante incubación con anticuerpos antihumanos marcados con fluorescencia. Se ha utilizado mucho como prueba confirmatoria para el diagnóstico de la infección por VIH, sus parámetros de eficacia siguen siendo excelentes, y sus resultados se relacionan bien con los de la WB (Boshell, 2002; Shetty, 2011).

Los análisis IFI comercialmente disponibles son rápidos, sencillos y baratos, pero requieren tecnología especial y experiencia por parte del laboratorio; no obstante, puede ser una prueba muy apropiada en las zonas escasas de recursos (Álvarez, 2017).

Los análisis IFI comerciales constan de portaobjetos con pocillos que contienen líneas de células T PALL fijadas con acetona, infectadas por VIH-I III-B (LAV, LAI) y pocillos que contienen células de control no infectadas. Los pocillos se incuban secuencialmente con sueros de pacientes y con un anticuerpo antihumano conjugado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) (Boshell, 2002).

La presencia de anticuerpos frente al VIH se demuestra por una intensa inmunofluorescencia citoplásmica en las células observadas en múltiples campos, determinada por un profesional con experiencia. También se pueden obtener resultados que no son ni positivos ni negativos (denominados “indeterminados”) cuando hay una intensa fluorescencia en células no infectadas e infectadas. Entre las afecciones que interfieren en la inmunofluorescencia se incluyen la lipemia intensa, la hiperbilirrubinemia, la paraproteinemia y enfermedades autoinmunitarias (Álvarez, 2017; Boshell, 2002).

Radioinmunoprecipitado (RIPA)

El análisis de radioinmunoprecipitado (RIPA) es una técnica para identificar la presencia de anticuerpos mediante la capacidad de reaccionar ante antígenos radiomarcados. Los antígenos pueden ser marcados por yodación o marcado metabólico, en el que las células infectadas por VIH crecen en presencia de aminoácidos radiactivos, lo que da lugar a la incorporación de la marca en las proteínas del VIH (Shetty, 2011).

Se incuban los lisados de las células radiomarcadas con diluciones del suero del paciente; se recolectan los complejos de anticuerpos frente al antígeno del VIH radiomarcado utilizando reactivos como proteína A unida a sefarosa. Se hierve el inmunoprecipitado en SDS y un agente reductor y se somete a electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE)-SDS para separar las proteínas individuales atendiendo al tamaño molecular. Se secan los geles y se someten a autorradiografía. El RIPA utiliza lisados no iónicos desestructurados por detergente, que pueden preservar los epítomos conformacionales y dar lugar a una mayor sensibilidad. La presencia de proteínas virales radiomarcadas individuales es una clara demostración de la presencia de anticuerpos al VIH a proteínas séricas específicas (Shetty, 2011).

Los radioinmunoprecipitados son muy específicos. Se ha observado que el RIPA puede ser útil para resolver la indeterminación en la WB en las primeras fases de la infección. Los RIPA son relativamente laboriosos y requieren unas condiciones de laboratorio y de equipamiento específicas (Mandell, 2012).

PRUEBAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

En ciertas situaciones, como los pacientes en el período de ventana, seguimiento de la profilaxis post-exposición, violencia sexual, los bebés nacidos de madres VIH positivas, WB indeterminado o los bancos de sangre, no se puede confiar en las pruebas de detección de anticuerpos. En estas situaciones, el diagnóstico de la infección por VIH se establece mediante pruebas de biología molecular (CENSIDA, 2018).

Determinación de DNA proviral

El DNA proviral corresponde a el genoma viral integrado en el genoma de la célula a la que el virus infecta. La PCR del DNA de VIH, donde se amplifica el DNA proviral, es un método de detección de la infección temprana altamente sensible y específico (Engleberg, 2013; García, 2011).

En la actualidad, esta determinación está siendo reemplazada por la determinación de carga viral (RNA-VIH), en gran parte debido a las dificultades de disponer de ensayos comerciales para determinar DNA proviral, con suficientes controles de calidad y certificación por agencias reguladoras, además de que para su realización se debe utilizar sangre total (Tang, 2012).

Carga viral

La carga viral del VIH o viremia plasmática se define como el número de copias de RNA del virus que se encuentran presentes en plasma. En la actualidad existen diversas técnicas para la cuantificación de la carga viral que tan solo difieren en sus formatos, tiempos y capacidad de procesamiento. Algunas permiten la detección hasta un nivel de 20 copias de RNA de VIH por mililitro de plasma (González, 2011; Tang, 2012).

En el mercado existen sistemas basados en la amplificación de la señal (branched-DNA) o en la amplificación de la secuencia (RT-PCR en tiempo real, NASBA y LCx) (González, 2011).

El primero de estos métodos en ser aprobado por la FDA para la detección selectiva de donantes o para el diagnóstico (confirmación) es un sistema de TMA/HPA que consta de una amplificación mediada por transcripción (TMA) y un análisis de protección de hibridación (HPA) denominado Aptima, elaborado por Gen-Probe (Mandell, 2012).

El principio del análisis TMA/HPA es generar grandes cifras de copias de RNA del VIH a partir del VIH-1 para la detección por hibridación específica a sondas quimioluminiscentes. Se extraen muestras de plasma y mediante transcriptasa inversa del virus de la leucemia murina se obtiene DNAc a partir del RNA del VIH-1. El cebador para la reacción de DNAc contiene la secuencia promotora para la RNA polimerasa del bacteriófago T7 seguida de secuencias complementarias al VIH-1. El producto de DNAc resultante contiene secuencias promotoras de T7 unidas a secuencias del VIH-1, que se utilizan como plantilla para RNA polimerasa añadida de T7, una enzima de gran eficiencia que transcribe rápidamente múltiples copias a partir del DNAc T7-VIH quimérico. Las copias de RNA se visualizan al añadir sondas quimioluminiscentes, que se hibridan a la secuencia del VIH-1. Las sondas en exceso son apagadas y se cuantifica la luminiscencia procedente del híbrido RNA-sonda, Figura 20. La sensibilidad del ensayo está en la gama de 13 copias/mL (Mandell, 2012).

Este ensayo ha sido lo suficientemente sensible como para detectar RNA del VIH 12 días antes que las modalidades de ELISA de tercera generación estándar y 6 días antes que los ensayos de p24 (Mandell, 2012).

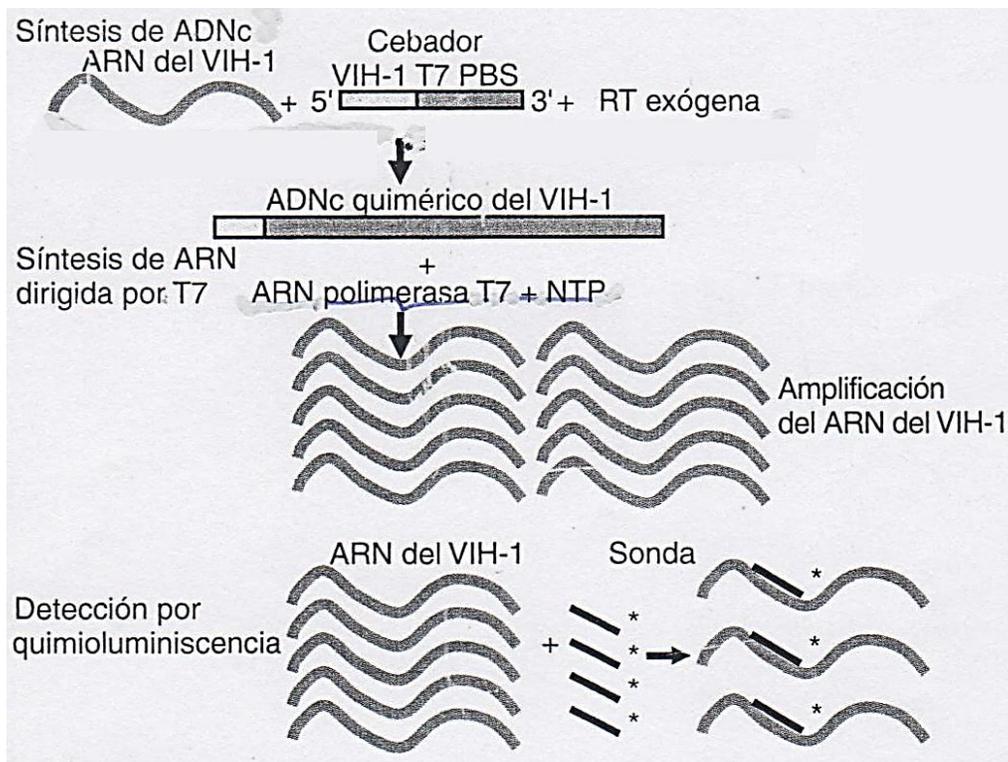


Figura 20. Esquema de la prueba TMA-HPA (Mandell, 2012).

El sistema Aptima fue aprobado para detección selectiva y confirmación del VIH-1 en 2006 y debe sustituir el empleo de los ensayos de DNAr o de PCR en el diagnóstico. El TMA/HPA requiere personal preparado y es más caro que la prueba tradicional del VIH o los análisis cuantitativos de RNA del VIH (Mandell, 2012).

Todas las técnicas detectan y cuantifican el subtipo B, que es el más prevalente en nuestro medio, así como los subtipos circulantes más frecuentes. Sin embargo, ninguna de las técnicas detecta el VIH-2 (González, 2011).

Las pruebas de carga viral plasmática solo determinan los viriones presentes en la circulación sanguínea, que es muy baja cuando se compara a los varios cientos de miles de millones de células infectadas por VIH (Tortora, 2017).

La determinación de la carga viral, junto con la cifra de linfocitos CD4 y la situación clínica del paciente, se emplea para establecer las decisiones terapéuticas y para la monitorización del tratamiento antirretroviral. Es uno de los factores a valorar para decidir si se debe iniciar el tratamiento, si bien el principal indicador en estos casos es el recuento de linfocitos CD4 (González, 2011).

En general, se recomienda una determinación al comienzo del tratamiento, y después a las 4 semanas, y cada 4-8 semanas hasta conseguir la supresión. El seguimiento posterior se debería realizar cada 3-4 meses durante al menos el primer año. De hecho, una vez que la replicación viral es suprimida, los intervalos de monitorización se pueden extender hasta los 6 meses entre los pacientes que permanecen virológicamente suprimidos y tienen un nivel de recuento de CD4 por encima de 350 células/ μ L. Se requiere una monitorización más estrecha en aquellos pacientes que han necesitado cambiar su tratamiento debido al fracaso virológico (González, 2011).

Existen situaciones especiales en que la determinación de la carga viral se pueda usar como diagnóstico de la infección por VIH, como es el caso de niños recién nacidos de madres seropositivas o en la primoinfección, cuando el diagnóstico serológico está comprometido (Villanueva, 2009).

6. FÁRMACOS ANTIVÍRICOS PARA LA INFECCIÓN POR VIH

Con el desarrollo del tratamiento antirretroviral (TAR) se ha conseguido, desde 1996, una potente eficacia antivírica que ha permitido controlar la replicación del VIH a largo plazo, preservando o restaurando el sistema inmunitario en la gran mayoría de los casos, lo cual ha favorecido una reducción muy importante de la morbimortalidad y una mejoría de la calidad de vida de las personas infectadas por el VIH-1, así como una disminución de la transmisión de la infección. En la actualidad, la esperanza de vida de estos pacientes se va aproximando cada vez más a la de la población general (Lorenzo, 2017).

El TAR de la infección por el VIH ha mejorado constantemente desde la introducción de la terapia de combinación potente en 1996. En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción, con una mejor potencia y actividad incluso contra los virus resistentes a múltiples fármacos, mejor tolerabilidad y dosificación más sencilla (Rang, 2016).

El mayor conocimiento de la dinámica viral mediante el uso de la carga viral y las pruebas de resistencia ha hecho claro que el tratamiento combinado con fármacos con máxima potencia reducirá la replicación viral a la cifra más baja posible, con lo que se reduce el número de mutaciones acumulativas y se disminuye la posibilidad de surgimiento de resistencia. Así, la administración de un tratamiento antirretroviral combinado por lo general incluye al menos tres fármacos antirretrovirales con diferentes patrones de susceptibilidad, lo cual se ha vuelto el estándar en la atención de estos pacientes. La susceptibilidad viral a los fármacos específicos varía entre los pacientes y puede cambiar con el paso del tiempo. Por tanto, tales combinaciones deben elegirse con cuidado y ajustarse de manera individual, conforme cambia un régimen dado. Además de la potencia y la susceptibilidad, factores importantes en la

selección de fármacos para cualquier paciente dado incluyen la tolerabilidad, conveniencia y la optimización del apego terapéutico (Bernal, 2016).

A pesar de los avances logrados en el desarrollo de nuevos antirretrovirales, persisten importantes desafíos: la imposibilidad de erradicar el virus del organismo, con la consiguiente necesidad de tratamiento de por vida, la aparición de efectos adversos, que pueden dificultar la adherencia terapéutica y conducir al surgimiento de resistencias a diferentes fármacos, y el elevado coste de estos medicamentos, que dificulta enormemente su disponibilidad en los países en vías de desarrollo. Por lo tanto, y pese a las notables mejoras en el tratamiento y la prevención del VIH, las barreras económicas y sociales impiden un acceso equitativo al TAR, lo cual favorece en muchos países, especialmente en aquellos con pocos recursos, una considerable morbilidad asociada a la infección por VIH y la extensión de la epidemia (Lorenzo, 2017).

A la fecha se cuenta con seis clases diferentes de fármacos antirretrovirales para su uso: nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la fusión, antagonistas de los correceptores CCR5 e inhibidores de la integrasa; estos fármacos inhiben la replicación del VIH en diferentes partes del ciclo, Figura 21 (Katzung, 2016).

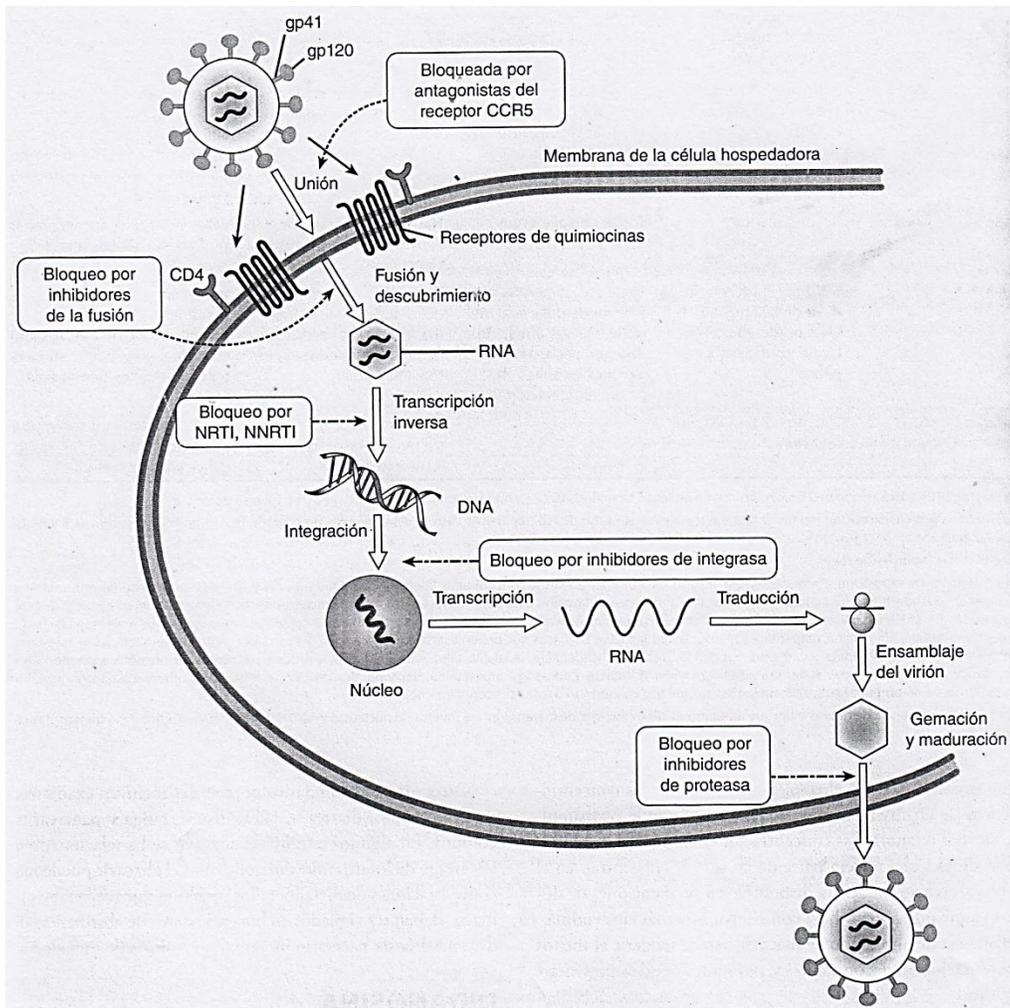


Figura 21. Fases del ciclo biológico del VIH bloqueadas por las diferentes clases de antirretrovirales (Katzung, 2016).

En la actualidad se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por el VIH para evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la transmisión del virus y limitar el efecto nocivo sobre posibles comorbilidades coexistentes (Lozano, 2011).

Como TAR de inicio pueden utilizarse las siguientes combinaciones: 2 ITIAN + 1 ITINN, 2 ITIAN + 1 inhibidor de la proteasa potenciado o 2 ITIAN + 1 inhibidor de la integrasa (Lozano, 2011).

Se consideran pautas preferentes como tratamiento de inicio dolutegravir/abacavir/lamivudina, dolutegravir/emtricitabina/TDF o TAF, raltegravir/emtricitabina/TDF o TAF y elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/TDF o TAF (Lozano, 2011).

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITIAN)

Los ITIAN se consideran la base del tratamiento antirretroviral. Por lo general se utilizan en combinación con fármacos de otras clases, como los ITINN, inhibidores de la proteasa o inhibidores de la integrasa (Bernal, 2016).

Todos necesitan activarse (incorporar tres moléculas de fosfato) para poder actuar inhibiendo la transcriptasa inversa, y estas reacciones están catalizadas por enzimas celulares que pueden ser diferentes para cada compuesto y para cada tipo de célula. Por ello, a pesar de tener una estructura química y un mecanismo de acción muy similares, se comportan como fármacos diferentes, y la combinación de dos o más puede ser potencialmente sinérgica o aditiva y ampliar el espectro de células infectadas del hospedador sobre las que ejercen su actividad (Lorenzo, 2017).

Muchos se encuentran disponibles en combinación a fin de disminuir el número de píldoras y mejorar el apego terapéutico. Sin embargo, deben evitarse ciertas combinaciones de ITIAN por las interacciones farmacológicas (p. ej; didanosina más tenofovir), patrones de resistencia similares (p. ej; lamivudina más emtricitabina) o por superposición de efectos tóxicos (p. ej; estavudina más didanosina) (Bernal, 2016).

Los ITIAN comercializados en la actualidad son: abacavir, didanosina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, tenofovir y zidovudina (Bernal, 2016).

Por su estructura, los ITIAN se dividen en análogos de bases púricas y análogos de bases pirimidínicas. Los análogos de bases púricas son: didanosina y abacavir, y los análogos de bases pirimidínicas son: zidovudina, estavudina, emtricitabina y lamivudina (Holec, 2018).

Actúan inhibiendo la transcriptasa inversa del VIH-1 y del VIH-2, por un mecanismo competitivo con los nucleósidos y nucleótidos fisiológicos. Los ITIAN se incorporan a la cadena de DNA vírico, interrumpiendo su elongación y, como consecuencia, la replicación del virus, Figura 22 (Lorenzo, 2017).

La resistencia del VIH a los ITIAN se debe a la aparición de combinaciones variables de las mutaciones denominadas TAM o NAM (tymidine or nucleoside associated mutations). Son seis mutaciones en la región del gen *pol* del VIH que codifica la transcriptasa inversa: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E. El grado de resistencia a los diferentes ITIAN depende del número y de las mutaciones presentes. Además, existen unas mutaciones en el mismo gen que confieren resistencia concreta a uno o varios ITIAN. Así, la mutación M184V/I confiere resistencia completa a lamivudina y emtricitabina, la L74V es característica de didanosina y la K65R disminuye la sensibilidad a los ITIAN no timidínicos (Holec, 2018).

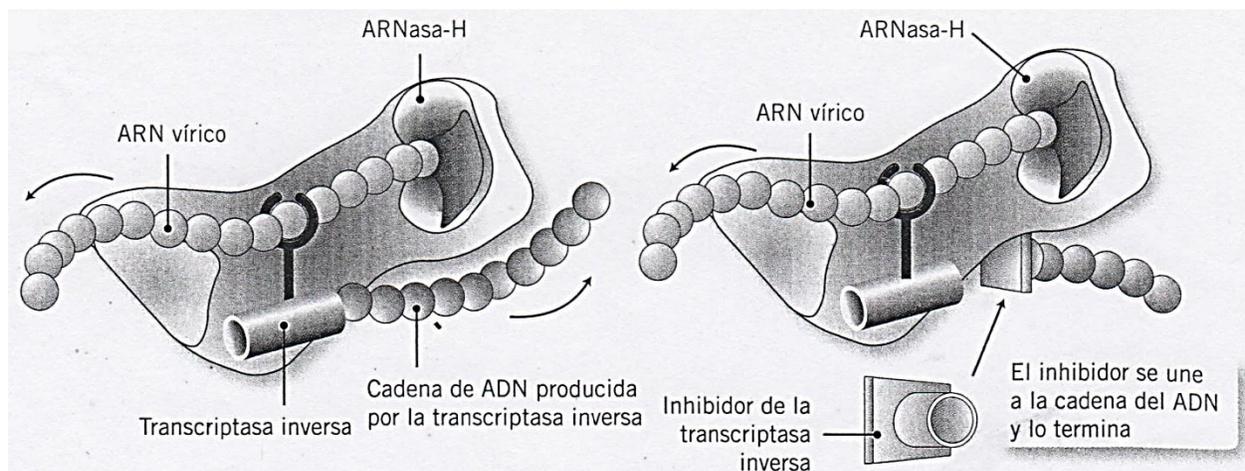


Figura 22. Mecanismo de acción de los ITIAN (Lorenzo, 2017).

En el metabolismo de los ITIAN no interviene el sistema enzimático del citocromo P-450. La zidovudina y el abacavir se glucuronizan (Pau, 2014).

Los efectos adversos más característicos de los ITIAN aparecen a largo plazo y se relacionan con su toxicidad mitocondrial, ya que pueden inhibir la DNA-polimerasa gamma mitocondrial. Dependiendo del fármaco y del tejido implicado, las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables: miopatía (zidovudina), neuropatía (estavudina, didanosina), esteatosis hepática y acidosis láctica (didanosina, estavudina, zidovudina), pancreatitis (didanosina, estavudina) y lipoatrofia periférica (predominantemente estavudina y zidovudina) (Pau, 2014).

Recomendaciones en el tratamiento de inicio: Se consideran combinaciones de elección las formadas por TDF/emtricitabina o TAF/emtricitabina y por abacavir/lamivudina, y deberían

administrarse siempre que sea posible en preparados coformulados. La mayor toxicidad relacionada con el uso de zidovudina, didanosina y estavudina no permite recomendar su uso en la actualidad en ninguna pauta de inicio (Lozano, 2011).

Abacavir

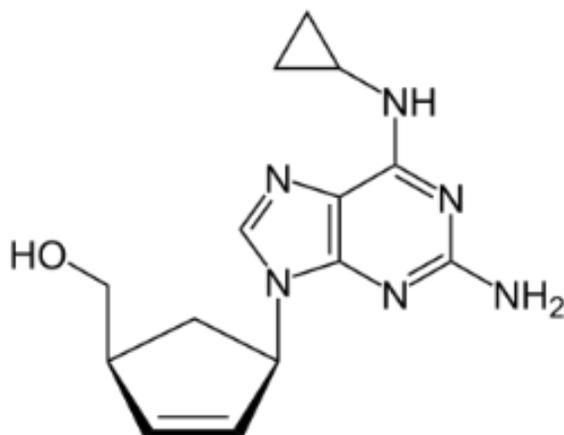


Figura 23. Abacavir (Singh, 2010).

El abacavir es un análogo de la guanosina (Bernal, 2016). Se absorbe bien después de su administración oral (83 %) y no se ve afectado por el consumo de alimentos (Katzung, 2016). La semivida en suero es de 1.5 horas (Katzung, 2016).

El fármaco sufre glucuronidación y carboxilación hepáticas. Como el fármaco se metaboliza por acción de la enzima alcohol deshidrogenasa, las concentraciones séricas de abacavir pueden incrementarse con el uso simultáneo de alcohol (etanol) (Katzung, 2016). El abacavir se encuentra disponible en preparaciones de dosis fijas con lamivudina y también con zidovudina más lamivudina (Bernal, 2016). La resistencia de alto grado al abacavir parece requerir al menos dos o tres mutaciones concomitantes y, por tanto, tiende a presentarse con lentitud (Holec, 2018).

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad, ocasionalmente letales, en más de 8% de los pacientes que reciben abacavir. Los síntomas, que por lo general se presentan en las

primeras seis semanas de tratamiento, incluyen: fiebre, malestar general, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal. Pueden también presentarse síntomas respiratorios como disnea, faringitis y tos, y ocurre exantema en casi 50 % de los pacientes. En algunos estudios el abacavir se ha relacionado con mayor riesgo de infarto miocárdico (Pau, 2014).

Didanosina

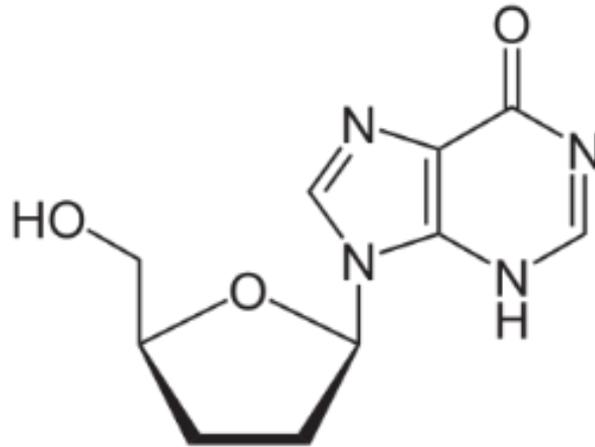


Figura 24. Didanosina (Singh, 2010).

La didanosina (ddI) es un análogo sintético de la desoxiadenosina (Bernal, 2016). Su biodisponibilidad oral es de casi 40 % (Katzung, 2016).

Las concentraciones séricas de didanosina aumentan cuando se administra en forma simultánea con tenofovir, y disminuyen por el uso de atazanavir, ritonavir, tipranavir (Katzung, 2016).

Las concentraciones del fármaco en líquido cefalorraquídeo son casi el 20 % de las concentraciones séricas (Katzung, 2016).

La semivida en suero es de 1.5 horas, pero la semivida intracelular del compuesto activo es de hasta 20 a 40 horas. El fármaco se elimina por excreción renal (Katzung, 2016).

El principal efecto secundario relacionado con el tratamiento con didanosina es la pancreatitis dependiente de la dosis. Otros efectos adversos publicados incluyen diarrea, hepatitis, ulceración esofágica, miocardiopatía, toxicidad del sistema nervioso central (cefalea, irritabilidad, insomnio) e hipertrigliceridemia. Los informes de cambios retinianos y neuritis óptica en pacientes que reciben didanosina, en especial adultos tratados con dosis altas y niños, obligan a realizar exámenes periódicos de la retina. Parece que la lipoatrofia es más frecuente en personas que reciben didanosina u otros análogos de la timidina (Pau, 2014).

Emtricitabina

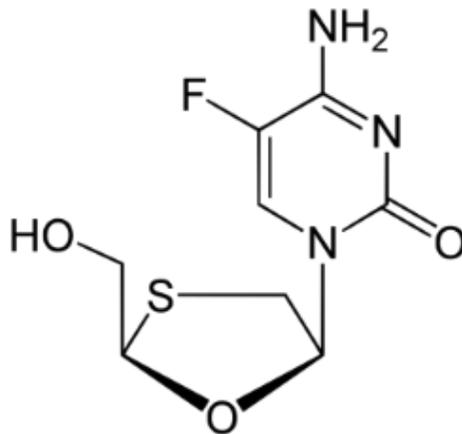


Figura 25. Emtricitabina (Singh, 2010).

La emtricitabina (FTC) es un análogo fluorado de la lamivudina (Bernal, 2016). La dosis recomendada en pacientes adultos es una cápsula de 200 mg administrada una vez al día (PLM, 2019). La biodisponibilidad oral de las cápsulas es de 93 % y no se afecta por los alimentos. La semivida sérica es de casi 10 horas y su semivida intracelular es prolongada (>24 horas), que permite su dosificación una vez al día. Su eliminación ocurre por filtración glomerular y secreción tubular activa (Katzung, 2016).

La emtricitabina se encuentra disponible en preparaciones de dosis fijas con tenofovir, ya sea solo o en combinación con efavirenz, rilpivirina o elvitegravir más cobicistat (un fármaco de

refuerzo). Por sus mecanismos de acción y perfiles de resistencia similares, no se recomienda la combinación de lamivudina y emtricitabina (Bernal, 2016).

Con base en los resultados de los estudios clínicos, la combinación de tenofovir y emtricitabina se recomienda para la profilaxia antes de la exposición a fin de reducir la adquisición de VIH en varones que han tenido relaciones sexuales con varones, en varones y mujeres heterosexuales activos y en usuarios de drogas inyectables (Bernal, 2016).

Los efectos adversos más frecuentes que se observan en pacientes que reciben emtricitabina son cefalea, diarrea, náusea y exantema. Además, puede observarse hiperpigmentación en las palmas de las manos, las plantas de los pies, o ambas, en particular en individuos afroamericanos (Pau, 2014).

Estavudina (d4T)

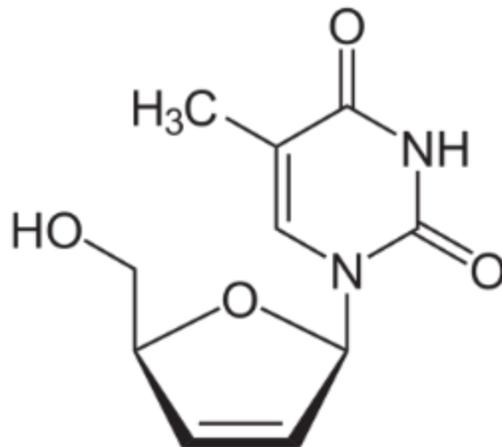


Figura 26. Estavudina (Singh, 2010).

Análogo de timidina (Bernal, 2016). Tiene elevada biodisponibilidad oral (86 %) que no es dependiente de alimentos (Katzung, 2016). Su semivida en suero es de 1.1 horas, la semivida intracelular es 3 a 3.5 horas, y la concentración promedio en líquido cefalorraquídeo de 55 % de la correspondiente en plasma (Katzung, 2016). La excreción ocurre por secreción tubular activa y filtración glomerular (Katzung, 2016).

El principal efecto secundario limitante de la dosis es una neuropatía sensorial periférica. Los síntomas por lo general se resuelven por completo al interrumpir la administración de estavudina; en tales casos, se puede reiniciar con precaución una dosis menor. Otros efectos adversos potenciales son pancreatitis, artralgias y elevación de las aminotransferasas séricas. La acidosis láctica con esteatosis hepática, así como lipodistrofia, parecen ocurrir más a menudo en pacientes que reciben estavudina que en aquellos a los que se administran otros ITIAN. Un raro efecto adverso es una debilidad neuromuscular ascendente rápidamente progresiva (Pau, 2014).

Lamivudina

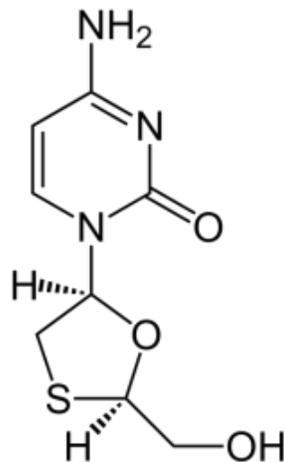


Figura 27. Lamivudina (Singh, 2010).

La lamivudina (3TC) es un análogo de citosina (Bernal, 2016). La biodisponibilidad oral rebasa 80 % y no es dependiente de los alimentos. La semivida en suero es de casi 2.5 horas, mientras que la semivida intracelular para el compuesto trifosforilado es de 11 a 14 horas. La mayor parte del fármaco se elimina sin cambios en la orina (Katzung, 2016).

Es sinérgico con diversos análogos de nucleósido antirretrovirales, incluidos zidovudina y estavudina. La lamivudina se encuentra disponible en preparaciones de dosis fijas con zidovudina y también con abacavir (Lozano, 2011). Como la emtricitabina, la lamivudina tiene actividad contra HBV (Lorenzo, 2017). La lamivudina permanece como uno de los

antirretrovirales recomendados en mujeres embarazadas (Lozano, 2011). Los efectos adversos potenciales son cefalea, mareo, insomnio, fatiga, boca seca y malestar gastrointestinal, si bien, por lo general, son leves y poco frecuentes (Pau, 2014).

La dosis recomendada de lamivudina en adultos es de 150 mg vía oral/2 veces al día o 300 mg una vez al día. La dosis recomendada para la profilaxis de la infección perinatal por VIH es: 150 mg de lamivudina vía oral más 600 mg de zidovudina vía oral a la madre al inicio del trabajo de parto, seguido de 150 mg de lamivudina vía oral cada 12 horas más 300 mg de zidovudina cada 3 horas hasta el alumbramiento; después del parto el neonato deberá recibir 2 mg/kg de lamivudina vía oral más 4 mg/kg de zidovudina vía oral cada 12 horas durante 7 días (PLM, 2019).

La dosis recomendada como quimioprofilaxia después de exposición ocupacional al VIH es: 150 mg dos veces al día combinado con zidovudina 200 mg/3 veces al día 0; 300 mg/2 veces al día, más indinavir 800 mg/3 veces al día como fármacos de primera línea después de exposiciones para las cuales se recomienda la profilaxia (PLM, 2019).

Tenofovir

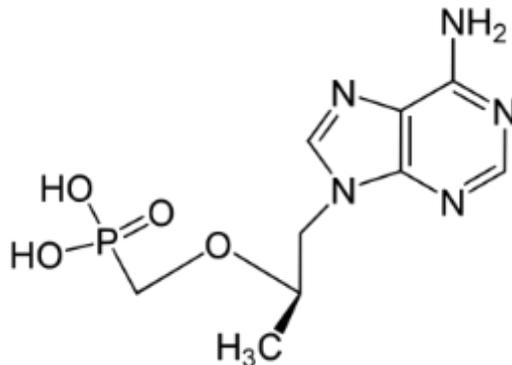


Figura 28. Tenofovir (Singh, 2010).

El tenofovir es un análogo de nucleótido y es comercializado en dos formulaciones diferentes: tenofovir disoproxilfumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF) (Lozano, 2011). Es un fosfonato de nucleósido acíclico (nucleótido) de la adenosina (Bernal, 2016). Sólo se requieren

dos fosforilaciones intracelulares en lugar de tres para la inhibición activa de la síntesis de DNA (Holec, 2018). Se encuentra disponible en preparaciones de dosis fijas con emtricitabina, ya sea sola o en combinación con efavirenz, rilpivirina y elvitegravir más cobicistat. El uso simultáneo de atazanavir o lopinavir/ritonavir puede incrementar las concentraciones séricas de tenofovir (Lozano, 2011).

Para el tratamiento del VIH-I o la Hepatitis B crónica, la dosis recomendada en adultos es una tableta de 300 mg por vía oral una vez al día con o sin alimentos (PLM, 2019). El disoproxilfumarato de tenofovir es un profármaco hidrosoluble (Bernal, 2016). Su biodisponibilidad oral en pacientes en ayuno es de casi 25 % y aumenta a 39 % después de una comida rica en grasas. Sus semividas séricas (12 a 17 horas) e intracelular, son muy largas, y permiten la dosificación una vez al día. La eliminación ocurre por filtración glomerular y por secreción tubular activa (Katzung, 2016). Las principales mutaciones relacionadas con resistencia a tenofovir son K65R/N y K70E (Holec, 2018).

Los síntomas gastrointestinales (p. ej; náuseas, diarrea, vómito, flatulencia) son los efectos secundarios más comunes pero rara vez requieren interrumpir el tratamiento. Otros posibles efectos secundarios incluyen cefalea, exantemas cutáneos, mareo y astenia. Deben vigilarse las concentraciones séricas de creatinina durante el tratamiento y debe interrumpirse la administración de tenofovir en caso de proteinuria de aparición reciente, glucosuria o tasa de filtración glomerular calculada inferior a 30 mL/min (Pau, 2014).

Zidovudina

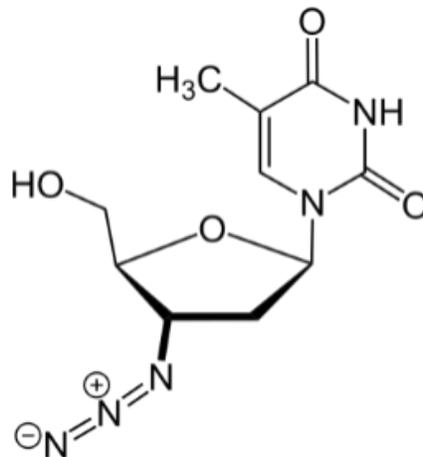


Figura 29. Zidovudina (Singh, 2010).

La zidovudina (AZT) es un análogo de la desoxitimidina (Bernal, 2016). Fue el primer fármaco antirretroviral con aprobación de uso. El fármaco ha mostrado disminuir la tasa de avance de la enfermedad clínica y prolongar la supervivencia de los individuos infectados por VIH. También se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la demencia y la trombocitopenia vinculada con la infección por VIH. Los estudios que han valorado su uso durante el embarazo, trabajo de parto y en el puerperio han demostrado reducciones significativas en la tasa de transmisión vertical, y permanece como uno de los fármacos de primera línea para su uso en mujeres embarazadas (Lozano, 2011).

La zidovudina está disponible como formulación combinada en dosis fijas con lamivudina, ya sea solas o con abacavir (Lozano, 2011).

La dosis recomendada de zidovudina en adultos y adolescentes con un peso corporal no menor de 30 kg, consiste en: 250 o 300 mg dos veces al día (PLM, 2019).

La dosis recomendada de zidovudina para la prevención de la transmisión maternofetal, según el estudio ACTG 076, es: para la mujer embarazada es de 500 mg/día por vía oral (100 mg/cinco veces al día) hasta el inicio del trabajo de parto; durante el trabajo de parto y en el periodo expulsivo, se deben administrar por vía intravenosa 2 mg/kg peso en una hora, seguidos en

infusión continua a la dosis de 1 mg/kg/h hasta el corte del cordón umbilical. El neonato recibirá una dosis de zidovudina de 2 mg/kg de peso corporal por vía oral cada 6 horas, comenzando en las primeras 12 horas de vida, continuando hasta las 6 semanas de edad; aquellos neonatos que no puedan recibir el medicamento por vía oral deberán recibirlo a dosis de 1.5 mg/kg de peso corporal en infusión de 30 minutos cada 6 horas (PLM, 2019).

La dosis recomendada de zidovudina para la prevención de la transmisión maternofetal, según el estudio Tailandia - Centro de Control de Enfermedades (CDC), es: para la mujer embarazada de 36 semanas de gestación es de 300 mg de zidovudina dos veces al día hasta el inicio del trabajo de parto y 300 mg de zidovudina cada 3 horas desde el inicio del trabajo de parto hasta la expulsión (PLM, 2019).

Tiene una absorción del 63 % y distribución a casi todos los tejidos y líquidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo, cuya concentración de la sustancia es de 60 a 65 % de la correspondiente en suero. Su semivida sérica es en promedio de una hora, la semivida intracelular del compuesto fosforilado es de tres a cuatro horas, lo que permite su dosificación dos veces al día. La zidovudina se elimina principalmente por excreción renal después la glucuronización en el hígado (Katzung, 2016).

En general se observa resistencia notable a la zidovudina en cepas con tres o más de las cinco mutaciones más frecuentes: M41L, D67N, K70R, T215F y K219Q (Holec, 2018).

El efecto adverso más frecuente de la zidovudina es la mielosupresión, que causa anemia macrocítica o neutropenia. Pueden ocurrir intolerancia gastrointestinal, cefalea e insomnio, pero tienden a resolverse durante el tratamiento. Al parecer, la lipoatrofia es más frecuente en pacientes que toman zidovudina u otros análogos de la timidina. Las dosis altas pueden causar ansiedad, confusión y temblor (Pau, 2014).

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITINN)

Los ITINN comercializados son: efavirenz, etravirina, nevirapina y rilpivirina. Constituyen un grupo heterogéneo desde el punto de vista molecular (estructuralmente no tienen nada en común) (Bernal, 2016).

A diferencia de los fármacos ITIAN, los ITINN no requieren fosforilación para su actividad. Son inhibidores no competitivos de la transcriptasa inversa del VIH-1 (no son activos frente al VIH-2). Se unen directamente y de forma reversible al centro activo de la transcriptasa inversa, o en un lugar cercano a él, provocando un cambio conformacional en la enzima e inhibiendo su actividad DNA-polimerasa, tanto la dependiente del DNA como la dependiente del RNA, Figura 30 (Lorenzo, 2017).

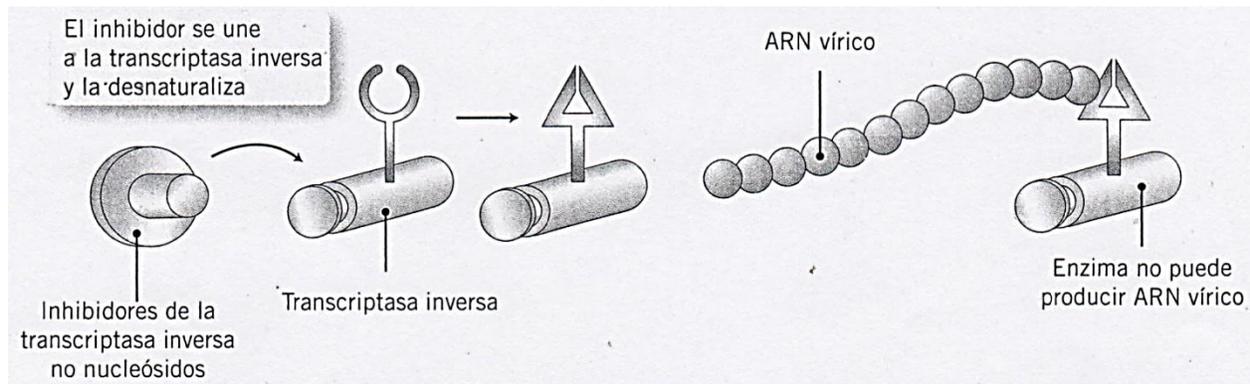


Figura 30. Mecanismo de acción de los ITINN (Lorenzo, 2017).

Muy a menudo aparecen mutaciones de resistencia. Las mutaciones K103N y Y181C confieren resistencia a la primera generación de ITINN (p. ej; efavirenz), pero no a los nuevos fármacos (p. ej; etravirina, rilpivirina). Otras mutaciones (p. ej; L100I, Y188C, G190A, V106A/M, V108I) pueden conferir resistencia cruzada entre los ITINN. Sin embargo, no existe resistencia cruzada entre ITINN e ITIAN; de hecho, algunos virus resistentes a los nucleósidos muestran susceptibilidad excesiva a los ITINN (De Bethune, 2010).

Los ITINN son metabolizados fundamentalmente en el hígado, con intervención de diferentes isoenzimas del citocromo P-450, en particular de CYP3A4, y también por glucuronconjugación.

Además, son potentes inductores de CYP3A4 (nevirapina) y de otras enzimas, pudiendo producirse interacciones metabólicas muy relevantes; en algunos casos pueden comportarse además como inhibidores de algunas isoenzimas, dando lugar a interacciones complejas y difícilmente predecibles; o como inductores e inhibidores mixtos (efavirenz, etravirina) (Usach, 2013).

El efecto inductor de los ITINN sobre el CYP3A4 puede dar lugar a una reducción de la eficacia de muchos fármacos, como anticonceptivos orales, estatinas o antimicrobianos como claritromicina o itraconazol (Usach, 2013).

En otras ocasiones son los fármacos asociados los que modifican los niveles del antirretroviral, y pueden reducir la eficacia de estos antirretrovirales (Usach, 2013).

Las reacciones de hipersensibilidad, especialmente en forma de exantema cutáneo, son los efectos adversos más frecuentemente asociados al tratamiento con ITINN, especialmente a nevirapina, efavirenz y etravirina (De Bethune, 2010).

Se recomienda el análisis genotípico inicial, antes de principiar el tratamiento con ITINN, ya que las tasas de resistencia primaria varían entre 2 y 8 % (Lozano, 2011).

En pacientes con carga viral plasmática <100 000 copias/mL las combinaciones rilpivirina/emtricitabina/TDF o rilpivirina/emtricitabina/TAF se consideran regímenes preferentes (Lozano, 2011).

Efavirenz

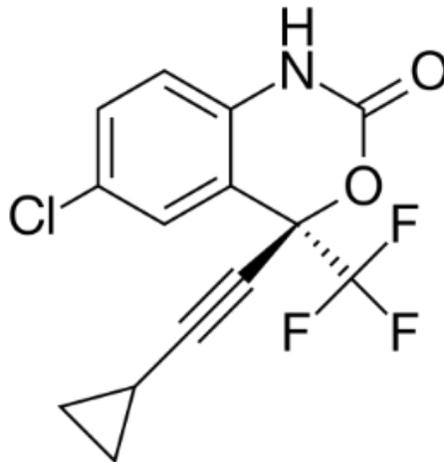


Figura 31. Efavirenz (Usach, 2013).

La dosis de efavirenz es de un comprimido (600 mg), tomado una vez al día, por su semivida prolongada (40 a 55 horas) (PLM, 2019). Se absorbe moderadamente bien después de su administración oral (45 %). Debe tomarse con el estómago vacío, puesto que los efectos secundarios pueden aumentar por la mayor biodisponibilidad después de una comida rica en grasas. Tiene elevada unión a albúmina (casi 99 %), y la cifra en el líquido cefalorraquídeo va de 0.3 a 1.2 % de la correspondiente en plasma (Katzung, 2013). El fármaco se degrada principalmente por la CYP3A4 y la CYP2B6 hasta metabolitos hidroxilados inactivos, el resto se elimina en las heces como fármaco sin cambios (Usach, 2013)

Como inductor e inhibidor de la CYP3A4, el efavirenz induce su propio metabolismo e interactúa con el de muchos otros fármacos (Usach, 2013).

Los principales efectos adversos del efavirenz involucran al sistema nervioso central; puede ser útil la dosificación al acostarse. Mareo, somnolencia, insomnio y cefalea tienden a disminuir con la continuación del tratamiento. Se han observado trastornos psiquiátricos como depresión, manía y psicosis, y pueden requerir la suspensión del fármaco. También se ha comunicado exantema en etapas tempranas del tratamiento, que suele ser de intensidad leve a moderada y por lo general se resuelve pese a la continuación del tratamiento. Otras reacciones adversas son náusea, vómito, diarrea, cristaluria, aumento de enzimas hepáticas y un incremento del

colesterol sérico total de 10 a 20 % (De Bethune, 2010). El efavirenz debe evitarse en las embarazadas, en particular durante el primer trimestre (Lozano, 2011).

Etravirina

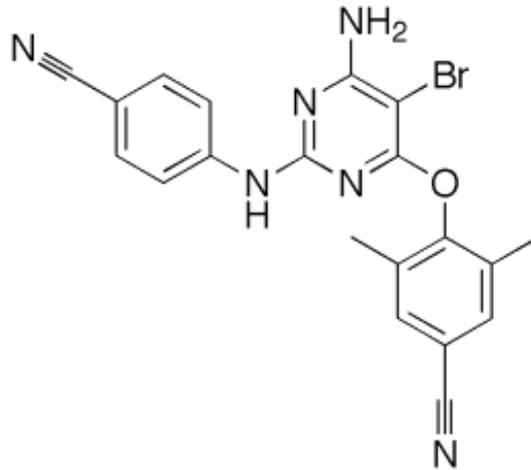


Figura 32. Etravirina (Usach, 2013).

La etravirina fue diseñada para tener eficacia contra cepas de VIH que habían desarrollado resistencia a los ITINN de primera generación, por mutaciones como K103N y Y181C (De Bethune, 2010). Siempre debe administrarse combinado con otros productos medicinales antirretrovíricos (PLM, 2019). La dosis recomendada de etravirina en adultos es de: 200 mg por vía oral, 2 veces al día, después de los alimentos para incrementar la exposición sistémica (PLM, 2019).

Se une ampliamente a proteínas, la semivida terminal promedio es de casi 41 horas y se metaboliza principalmente en el hígado (Katzung, 2016).

La etravirina es un sustrato, así como inductor de CYP3A4 y un inhibidor de CYP2C9 y CYP2C19; tiene muchas interacciones farmacológicas de importancia terapéutica. Algunas de las interacciones son difíciles de predecir (Usach, 2013).

Los efectos sintomáticos adversos más frecuentes de la etravirina son exantema, náusea y diarrea. El exantema suele ser leve y por lo general se resuelve después de una o dos semanas sin interrumpir la administración (De Bethune, 2010).

Las anomalías de laboratorio incluyen aumento del colesterol sérico, triglicéridos, glucosa y transaminasas hepáticas (De Bethune, 2010).

Nevirapina

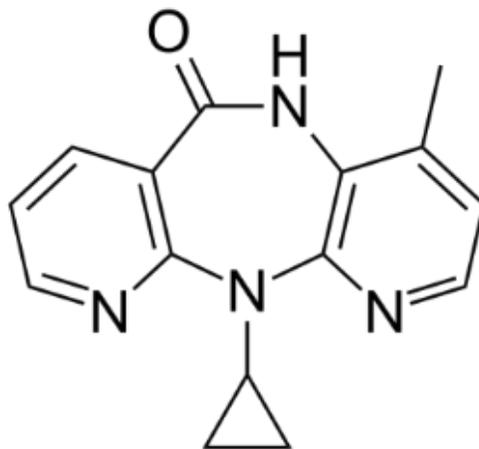


Figura 86. Nevirapina (Usach, 2013).

La dosis recomendada de nevirapina para adultos es de 1 tableta de 200 mg al día durante los primeros 14 días (debe seguirse este régimen inicial, ya que de esta forma se disminuye la frecuencia del salpullido), debiendo continuar con una tableta de 200 mg/2 veces al día, en combinación con al menos 2 agentes antirretrovirales adicionales (PLM, 2019).

La dosis recomendada para la prevención de la transmisión de VIH de la madre al niño es: dosis materna: una sola dosis de 200 mg tan pronto como sea posible después de iniciado el trabajo de parto; dosis neonatal: una sola dosis de 2 mg/kg, oralmente dentro de las 72 horas después del nacimiento. Si la madre recibió su dosis de nevirapina, menos de 2 horas antes previas a su parto, el niño debe recibir la dosis única de 2 mg/kg de nevirapina inmediatamente después del nacimiento y la segunda dosis de 2 mg/kg de 24 a 72 horas después de la dosis (PLM, 2019). No

existe evidencia de teratogenicidad en seres humanos. La biodisponibilidad oral de la nevirapina es excelente (más de 90 %) y no depende de los alimentos (Katzung, 2016).

El fármaco es altamente lipofílico y alcanza concentraciones en el líquido cefalorraquídeo que son 45 % de las correspondientes en plasma. Su semivida sérica es de 25 a 30 horas (Katzung, 2016). Se degrada ampliamente por la isoforma CYP3A hasta metabolitos hidroxilados, y después se excreta, principalmente en la orina (Usach, 2013).

La nevirapina es un inductor moderado del metabolismo por la CYP3A, que da como resultado la disminución de las cifras de indinavir, lopinavir, saquinavir y efavirenz (Usach, 2013).

Efectos adversos: El exantema, por lo general una erupción maculopapular, se presenta hasta en 20 % de los pacientes, por lo general en las primeras cuatro a seis semanas del tratamiento. El tratamiento con nevirapina debe suspenderse de inmediato en pacientes con exantema grave y en los que tienen síntomas constitucionales. La toxicidad sintomática del hígado puede presentarse hasta en 4 % de los pacientes. Rara vez puede ocurrir una hepatitis fulminante que pone en riesgo la vida, por lo general en las primeras 18 semanas de tratamiento. Otros efectos adversos vinculados con el tratamiento con nevirapina son fiebre, náusea, cefalea y somnolencia (De Bethune, 2010).

Rilpivirina

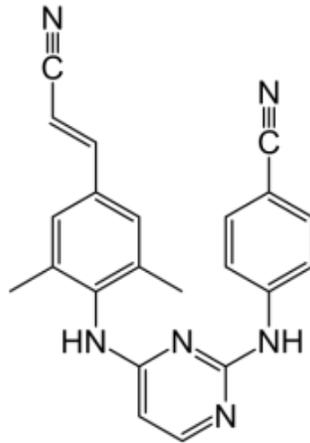


Figura 34. Rilpivirina (Usach, 2013).

La rilpivirina se recomienda en pacientes no expuestos a tratamiento, con <10 000 copias/mL de RNA de VIH-1 y sólo en combinación con al menos otros dos fármacos antirretrovirales. Se encuentra disponible en preparaciones de dosis fija con emtricitabina y tenofovir (Lozano, 2011). La rilpivirina debe administrarse con los alimentos (Katzung, 2016).

El fármaco se une ampliamente a las proteínas y su semivida de eliminación terminal es de 50 horas (Katzung, 2016). Existe resistencia cruzada con otros ITINN y no se recomienda la combinación de rilpivirina con otros ITINN. La rilpivirina se metaboliza principalmente por acción de CYP3A4 (Usach, 2013).

Los efectos secundarios relacionados más a menudo con el tratamiento con rilpivirina incluyen lesiones cutáneas, depresión, cefalea, insomnio e incremento de las concentraciones de aminotransferasas en suero. También se han reportado incremento de las concentraciones de colesterol en suero y síndrome de redistribución de grasa (De Bethune, 2010).

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Los inhibidores de la proteasa potenciados disponibles en la clínica, son: atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir y tipranavir (Bernal, 2016).

Los inhibidores de la proteasa tienen una estructura química parecida a los péptidos víricos sustrato de la proteasa, con una elevada afinidad por su dominio activo (Bernal, 2016).

Los inhibidores de la proteasa actúan en la fase final del ciclo de replicación. Bloquean la proteasa del VIH (una enzima que actúa fragmentando las proteínas precursoras de *gag* y *gag-pol* para formar los componentes peptídicos víricos funcionales) y por lo tanto inhiben de forma potente la replicación del virus, Figura 35 (Lorenzo, 2017).

Los inhibidores de la proteasa actúan de forma directa como inhibidores reversibles, sin requerir ninguna transformación en la célula (Mudgal, 2018).

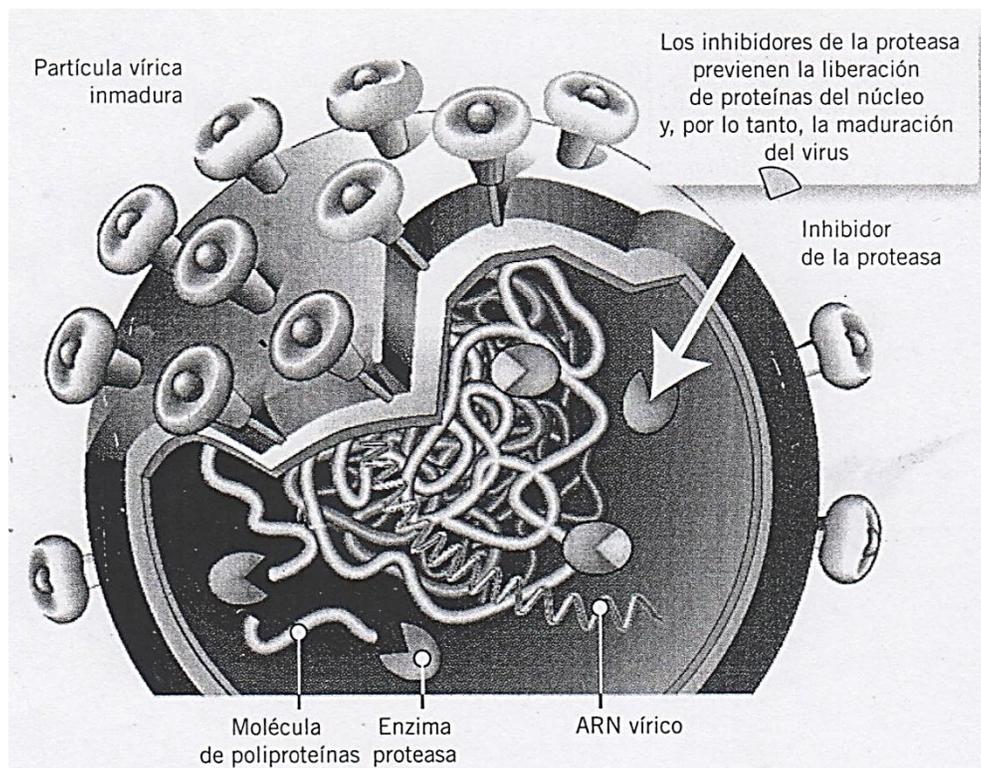


Figura 35. Mecanismo de acción de los inhibidores de la proteasa (Lorenzo, 2017).

Los inhibidores de la proteasa se metabolizan sobre todo a través del CYP3A4 y son transportados por proteínas como la glucoproteína P (GpP) (Pau, 2014).

La utilización de pequeñas dosis de ritonavir, el inhibidor de la proteasa con mayor efecto inhibidor de CYP3A4 y de otras isoenzimas y proteínas transportadoras, inhibe el metabolismo del segundo inhibidor de la proteasa y mejora su perfil farmacocinético (Lozano, 2011).

La combinación de un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir permite reducir el número de comprimidos y utilizar una posología una vez al día o dos veces al día con las comidas, lo que puede favorecer la adherencia al TAR (Lozano, 2011).

El cobicistat se utiliza, igual que el ritonavir, como potenciador farmacocinético (Lozano, 2011).

Una característica importante de los inhibidores de la proteasa potenciados es su elevada barrera genética para el desarrollo de resistencias, debiendo acumularse múltiples mutaciones para que el virus sea resistente. Algunas de las mutaciones más frecuentes que confieren resistencia amplia a los inhibidores de la proteasa son sustituciones de los codones 10, 46, 54, 82, 84 y 90 (Wang, 2015).

Algunos efectos adversos de los inhibidores de la proteasa se han considerado de clase, especialmente las alteraciones digestivas (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal) y metabólicas (dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus). El abacavir, el lopinavir/ritonavir y el fosamprenavir/ritonavir se han relacionado con un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular en algunos estudios. Se encuentra bajo investigación la relación entre los inhibidores de la proteasa y la pérdida ósea y osteoporosis tras su uso a largo plazo (Pau, 2014).

La elección final del inhibidor de la proteasa se basará en datos de eficacia, tolerabilidad, posología y farmacocinética (Lozano, 2011).

Cuando se considere conveniente iniciar un tratamiento basado en inhibidores de la proteasa se recomienda utilizar darunavir/ritonavir (o darunavir/cobicistat) + TDF/emtricitabina o

TAF/emtricitabina (1 vez/día). Como alternativa se puede emplear atazanavir/ritonavir (o atazanavir/cobicistat) + TDF/emtricitabina o TAF/emtricitabina (1 vez/día) (Lozano, 2011).

El Atazanavir y darunavir pueden ser potenciados indistintamente con 100 mg de ritonavir o 150 mg de cobicistat. Darunavir /ritonavir + raltegravir puede ser una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TAF ni TDF ni abacavir (Lozano, 2011).

Atazanavir

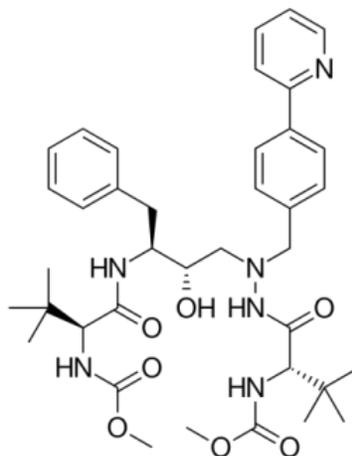


Figura 36. Atazanavir (Wang, 2015).

El atazanavir es un inhibidor de proteasa azapeptídico (Bernal, 2016). La dosis recomendada de atazanavir para los pacientes sin experiencia previa al tratamiento es: 300 mg una vez al día en combinación con 100 mg de ritonavir en una sola toma junto con alimentos o 400 mg una vez al día junto con alimentos (PLM, 2019)

La dosis recomendada de atazanavir para los pacientes con experiencia previa al tratamiento es la siguiente: 300 mg una vez al día en combinación con 100 mg de ritonavir en una sola toma junto con alimentos, el uso de atazanavir sin ritonavir no se recomienda en el caso de los pacientes con experiencia al tratamiento que han sufrido un fracaso virológico previo (PLM, 2019)

El tenofovir y efavirenz no deben administrarse en forma simultánea con atazanavir, a menos que se agregue ritonavir para impulsar las concentraciones (Lozano, 2011). Requiere un medio ácido para su absorción, por tanto, se recomienda su ingesta con los alimentos y la separación de la ingestión de fármacos reductores de ácido por al menos 12 horas, está contraindicado el uso concurrente de inhibidores de la bomba de protones. Puede penetrar en el líquido cefalorraquídeo y en el líquido seminal (Katzung, 2016).

La semivida plasmática es seis a siete horas, que aumenta hasta casi 11 horas cuando se administra en forma simultánea con ritonavir. La vía de eliminación primaria es biliar (Katzung, 2016).

El atazanavir es uno de los fármacos antirretrovirales recomendados para mujeres embarazadas (Lozano, 2011). Los efectos adversos más frecuentes en pacientes que reciben atazanavir son diarrea y náusea, también pueden ocurrir vómito, dolor abdominal, cefalea, neuropatía periférica y exantema. Se puede presentar hiperbilirrubinemia con ictericia manifiesta en aproximadamente 10 % de los pacientes, por la inhibición de la enzima de glucuronización UGT1A1. En fecha reciente se describió la relación entre nefrolitiasis y uso de atazanavir, y el uso prolongado de atazanavir potenciado se asocia con efectos acumulativos de la función renal. En contraste con otros inhibidores de proteasa, el atazanavir no parece causar dislipidemia, redistribución de la grasa o síndrome metabólico. Como inhibidor de CYP3A4 y CYP2C9, el potencial de interacciones farmacológicas es importante con el atazanavir (Pau, 2014).

Darunavir

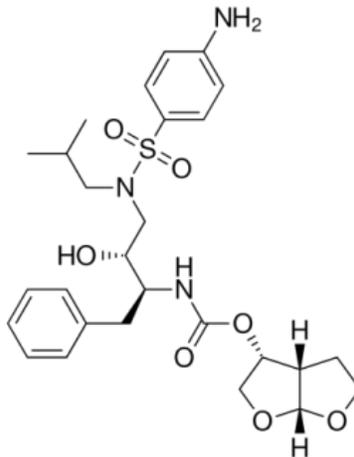


Figura 37. Darunavir (Wang, 2015).

La dosis recomendada de darunavir en pacientes naive adultos es de 800 mg una vez al día administrado con 100 mg de ritonavir una vez al día con alimentos. En pacientes experimentados, la dosificación recomendada de darunavir es 600 mg dos veces al día, administrado con 100 mg de ritonavir dos veces al día y con alimentos (PLM, 2019). Debe tomarse con los alimentos para mejorar la biodisponibilidad (Katzung, 2016).

Tiene unión amplia a las proteínas y se metaboliza principalmente en el hígado (Katzung, 2016). El darunavir inhibe al sistema enzimático CYP3A y es degradado por él, lo que confiere muchas interacciones farmacológicas posibles. Además, la administración simultánea de ritonavir tiene un potente efecto inhibidor de CYP3A y CYP2D6, e induce otros sistemas enzimáticos hepáticos (Pau, 2014).

Los efectos adversos sintomáticos del darunavir incluyen diarrea, náuseas, cefalea y exantema. Se han reportado efectos tóxicos hepáticos en algunos pacientes que toman darunavir, el riesgo de hepatotoxicidad puede ser mayor para personas con HBV, HCV u otra enfermedad hepática crónica. El darunavir contiene un radical sulfonamida y puede causar reacciones de hipersensibilidad, en particular en pacientes con alergia a las sulfas (Pau, 2014).

Fosamprenavir

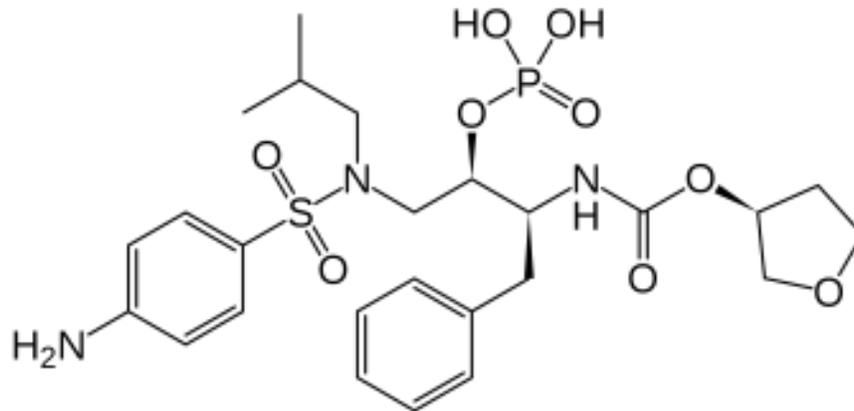


Figura 38. Fosamprenavir (Wang, 2015).

El fosamprenavir es un profármaco del amprenavir que se hidroliza rápidamente por enzimas en el epitelio intestinal. Después de la hidrólisis del fosamprenavir, el amprenavir se absorbe rápidamente del tubo digestivo. El fosamprenavir puede tomarse con o sin alimentos (Bernal, 2016).

La dosis recomendada de fosamprenavir en adultos es de 1 400 mg administrados 2 veces al día sin ritonavir, o 1 400 mg de fosamprenavir administrados una vez al día más 200 mg de ritonavir una vez al día (PLM, 2019). La semivida plasmática es relativamente prolongada (7 a 11 horas) (Katzung, 2016). El amprenavir es tanto inductor como inhibidor de CYP3A4. Los efectos secundarios más comunes del fosamprenavir incluyen cefalea, náusea, diarrea, parestesias peribucles, depresión. El fosamprenavir contiene un radical sulfa y puede causar exantema hasta en 3 % de los pacientes, que en ocasiones es lo suficientemente grave para indicar la interrupción del fármaco (Pau, 2014).

Indinavir

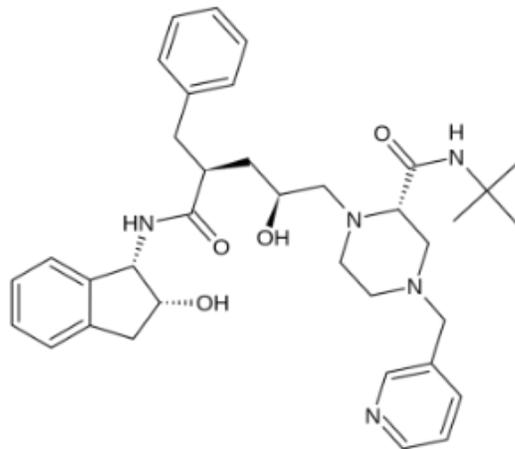


Figura 39. Indinavir (Wang, 2015).

El indinavir requiere un ambiente ácido para su solubilidad óptima y, por tanto, debe consumirse con el estómago vacío o con una comida pequeña con bajo contenido en grasas y proteínas para su absorción máxima (60 a 65 %). La combinación con ritonavir permite una dosificación de dos veces al día en lugar de tres (Lozano, 2011).

La unión a proteínas es de casi 60 % y el fármaco tiene una alta penetración en el líquido cefalorraquídeo (hasta 76 % de la concentración sérica correspondiente). La semivida sérica es de 1.5 a dos horas. Su excreción es principalmente fecal (Katzung, 2016).

Puesto que el indinavir es un inhibidor de CYP3A4, pueden ocurrir interacciones farmacológicas numerosas y complejas (Pau, 2014).

Los efectos adversos más comunes del indinavir son hiperbilirrubinemia indirecta y nefrolitiasis por cristalización urinaria del fármaco. El consumo de al menos 1.5 litros de agua al día es importante para mantener una hidratación adecuada. También se han comunicado trombocitopenia, elevación de las concentraciones de aminotransferasas séricas, náuseas, diarrea, insomnio, faringe seca, piel seca. La resistencia a la insulina puede ser más frecuente con el indinavir que con los otros inhibidores de proteasa (Pau, 2014).

Ritonavir

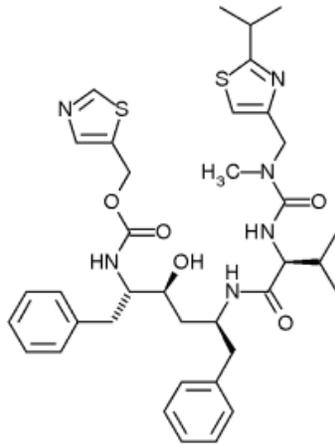


Figura 41. Ritonavir (Wang, 2015).

El ritonavir tiene alta biodisponibilidad (casi 75 %), que aumenta con los alimentos. Se une en 98 % a proteínas y tiene una semivida sérica de tres a cinco horas (Katzung, 2016). Ocurre degradación a través de las isoformas CYP3A y CYP2D6; la excreción es principalmente en las heces (Pau, 2016).

El ritonavir es un potente inhibidor de la CYP3A4, lo que origina muchas interacciones farmacológicas potenciales. Sin embargo, esa característica se ha usado para mayor ventaja cuando se administra el ritonavir a dosis bajas (100 a 200 mg dos veces al día) en combinación con cualquiera de los otros inhibidores de la proteasa, porque el aumento de la concentración sérica de estos últimos permite una dosificación menor o menos frecuente (o ambas cosas) con mayor tolerabilidad así como el potencial de mayor eficacia contra virus resistentes (Pau, 2014).

El ritonavir es uno de los antirretrovirales recomendados para su uso en mujeres embarazadas (Lozano, 2011).

Los efectos adversos potenciales del ritonavir, en particular cuando se administra a dosis completa, son trastornos gastrointestinales, parestesias (peribucales o periféricas), aumento de la cifra de aminotransferasas séricas, disgeusia, cefalea y aumento de la cinasa de creatinina

sérica. Por lo general se presentan náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal durante las primeras semanas del tratamiento, pero pueden disminuir con el paso del tiempo (Pau, 2014).

El uso concomitante de ritonavir y saquinavir está contraindicado porque eleva el riesgo de prolongación de QT (con taquicardia ventricular polimorfa en entorchado) y de PR (Pau, 2014).

Saquinavir

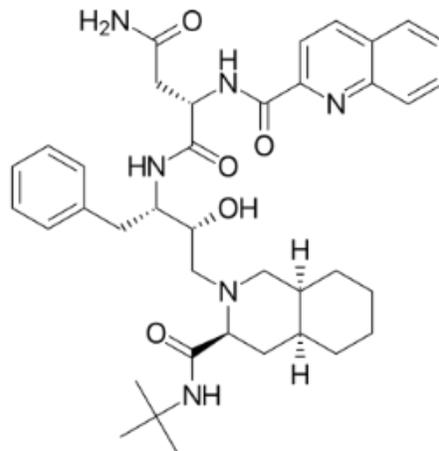


Figura 42. Saquinavir (Wang, 2015).

El régimen de dosis estándar recomendado es: 1000 mg dos veces al día con ritonavir 100 mg dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales. Para pacientes sin tratamiento previo que inicien un tratamiento con saquinavir, la dosis inicial recomendada es de 500 mg dos veces al día con ritonavir 100 mg dos veces al día durante los primeros 7 días del tratamiento (PLM, 2019).

El saquinavir debe tomarse en las dos horas que siguen a una comida grasosa para aumentar su absorción (Katzung, 2016).

El saquinavir se une a proteínas en 97 % y su semivida sérica es de casi dos horas (Katzung, 2016). La excreción es principalmente en las heces (Katzung, 2016).

Los efectos secundarios comunicados incluyen malestar gastrointestinal (náusea, diarrea, malestar abdominal, dispepsia) y rinitis (Pau, 2014).

El saquinavir sufre metabolismo amplio de primer paso por la CYP3A4 y funciona como inhibidor y sustrato de CYP3A4; por tanto, hay muchas interacciones farmacológicas potenciales (Pau, 2014).

Tipranavir

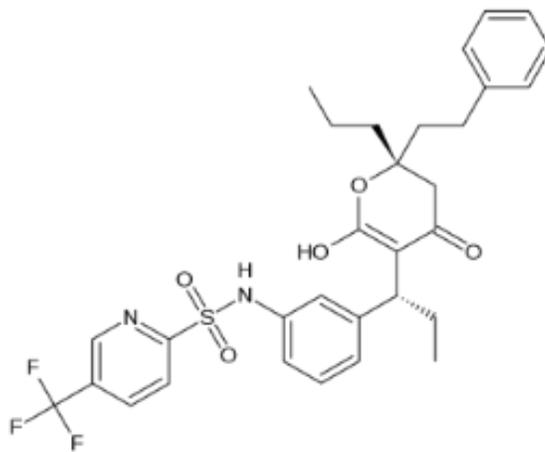


Figura 43. Tipranavir (Wang, 2015).

El tipranavir es un nuevo inhibidor de la proteasa indicado para pacientes con tratamiento previo que alberguen cepas resistentes a otros inhibidores de la proteasa (Wang, 2015).

Se utiliza en combinación con ritonavir para lograr concentraciones séricas eficaces (Lozano, 2011).

Su biodisponibilidad es mala, pero aumenta cuando se toma con una comida rica en grasa (Katzung, 2016).

El fármaco es fragmentado por el sistema microsómico hepático (Katzung, 2016).

El tipranavir inhibe al sistema CYP3A4 pero también lo induce. Cuando se utiliza en combinación con ritonavir, su efecto neto es de inhibición (Pau, 2014).

Los efectos adversos más frecuentes del tipranavir son diarrea, náusea, vómito y dolor abdominal. Un exantema (urticariforme o maculopapular) es más común en mujeres y puede acompañarse de síntomas sistémicos o descamación. Se ha observado hepatotoxicidad, que pone en riesgo la vida, y puede ser más frecuente que con otros inhibidores de la proteasa. Debe interrumpirse la administración de tipranavir en pacientes con aumento de las concentraciones de transaminasas séricas de más de 10 veces el límite superior normal o más de cinco veces el límite normal combinado con incremento de la bilirrubina sérica (Pau, 2014).

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

La inhibición de la integrasa (una enzima codificada por el VIH-1) impide la integración del DNA del VIH-1 en el DNA genómico del hospedador, con el consiguiente bloqueo de la formación de provirus del VIH-1 y de la propagación de la infección vírica (Lorenzo, 2017).

Los inhibidores de la integrasa inhiben la integrasa del VIH uniéndose a su sitio activo, bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del DNA retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH, Figura 44 (Lorenzo, 2017).

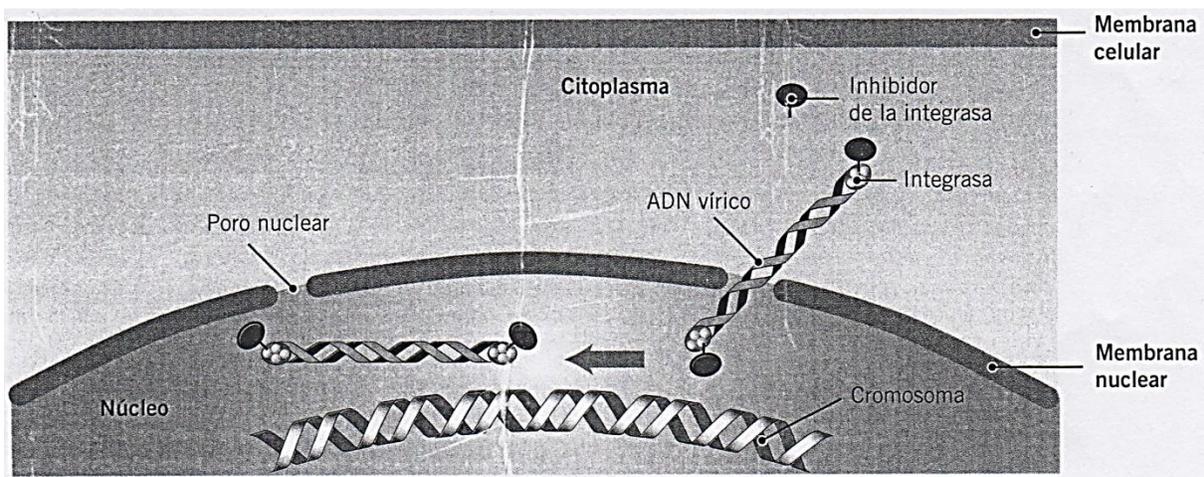


Figura 44. Mecanismo de acción de los inhibidores de la integrasa (Lorenzo, 2017).

Como clase, estos fármacos tienden a ser bien tolerados, siendo los efectos secundarios reportados más a menudo la cefalea y los síntomas gastrointestinales. Los eventos poco comunes y graves incluyen reacciones de hipersensibilidad sistémica y rabdomiólisis (Wong, 2016).

Los inhibidores de la integrasa son: dolutegravir, elvitegravir y raltegravir (Bernal, 2016).

Dolutegravir combinado con TDF/emtricitabina o TAF/emtricitabina o coformulado con abacavir/lamivudina o raltegravir combinado con TDF/emtricitabina o TAF/emtricitabina o elvitegravir coformulado con cobicistat/TAF/emtricitabina se consideran pautas preferentes como TAR de inicio (Lozano, 2011).

Dolutegravir

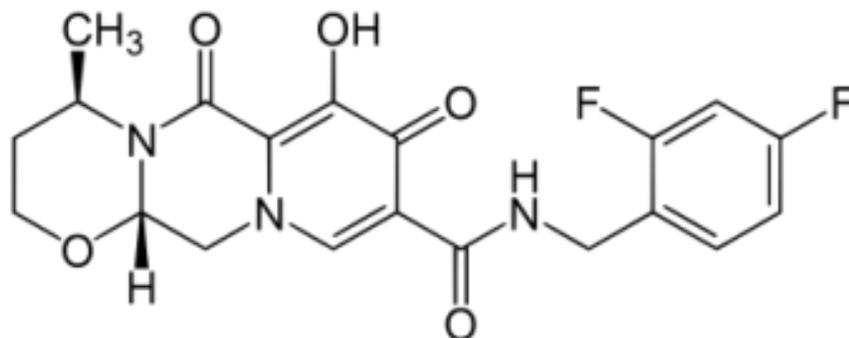


Figura 45. Dolutegravir (Choi, 2018).

En pacientes adultos sin resistencia demostrada o sospecha clínica de resistencia a los inhibidores de la integrasa, se recomienda 50 mg (1 comprimido) por vía oral, 1 vez al día. Se debe administrar 2 veces al día cuando se administra junto con otros fármacos como efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina (PLM, 2019). La semivida terminal es de casi 14 horas (Katzung, 2016).

Se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. Es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, GpP y BCRP, por lo tanto, los

medicamentos que inducen estas enzimas (como difenilhidantoinato, fenobarbital, carbamazepina y hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática y reducir su efecto terapéutico (Di Perri, 2018).

La administración concomitante de dolutegravir y otros medicamentos que inhiben estas enzimas puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (Di Perri, 2018). El dolutegravir parece tener una barrera genética superior a la de otros inhibidores de la integrasa, ya que no se ha seleccionado ninguna mutación de resistencia a él en ninguno de los tres ensayos clínicos en fase III de inicio de TAR (Choi, 2018).

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con dolutegravir incluyen insomnio y cefalea. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por lesiones cutáneas, manifestaciones generales y en ocasiones falla orgánica, lo que incluye lesión hepática, trastornos que pueden poner en riesgo la vida. El fármaco debe suspenderse de inmediato si estas manifestaciones ocurren y no debe reiniciarse (Wong, 2016).

Elvitegravir

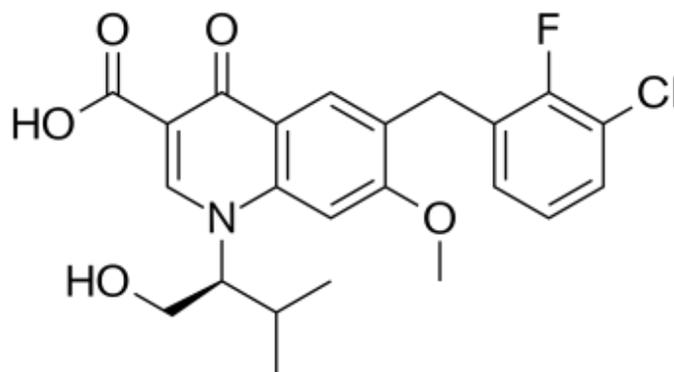


Figura 46. Elvitegravir (Choi, 2018).

El elvitegravir requiere la combinación con un fármaco adicional, como cobicistat o ritonavir (Lozano, 2011). El cobicistat es un inhibidor selectivo del mecanismo de los citocromos P-450 de la subfamilia CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por parte de cobicistat potencia la exposición sistémica a los sustratos de CYP3A, como elvitegravir (Di Perri, 2018).

Se ha comercializado coformulado con cobicistat + emtricitabina + TDF o TAF en un solo comprimido (Lozano, 2011). Debe tomarse con alimentos (Katzung, 2016). Se recomienda no iniciar con combinación de dosis fijas de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir en pacientes con depuración calculada de creatinina inferior a 70 mL/min y deben interrumpirse estos fármacos si la depuración de creatinina es inferior a 50 mL/min (Lozano, 2011).

El elvitegravir sufre metabolismo oxidativo por el CYP3A (vía mayor) y glucuronidación por las enzimas UGT1A1/3 (vía menor) (Di Perri, 2018).

Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A aumenten el aclaramiento de elvitegravir, con la consiguiente reducción de sus concentraciones plasmáticas, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico de elvitegravir y la aparición de resistencias (Di Perri, 2018).

Se ha descrito una reducción en la susceptibilidad a elvitegravir asociada a las mutaciones de la integrasa: T66A/I, E92G/Q, S147G y Q148R (Choi, 2018). Las reacciones adversas más frecuentes con elvitegravir fueron náuseas, diarrea, deterioro del filtrado glomerular y potencial disminución en la densidad mineral ósea (Wong, 2016).

Raltegravir

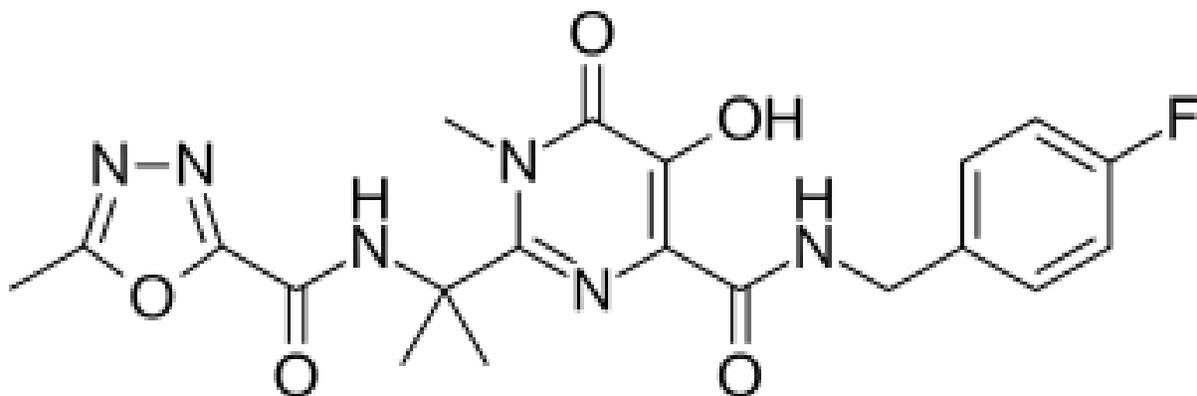


Figura 47. Raltegravir (Choi, 2018).

Es un análogo de la pirimidinona (Bernal, 2016). Dado que el raltegravir se metaboliza por glucuronidación, principalmente a través de la UGT1A1, se debe tener precaución cuando se administra simultáneamente con inductores potentes de la UGT1A1 (p. ej; rifampicina). La administración simultánea de raltegravir con medicamentos que se sabe que son inhibidores potentes de la UGT1A1 (p. ej; atazanavir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de raltegravir (Di Perri, 2018).

La mayoría de los virus aislados de pacientes en los que ha fracasado el raltegravir mostraban un elevado nivel de resistencia a dicho fármaco como consecuencia de la aparición de dos o más mutaciones. La mayoría presentaba una mutación en el aminoácido de la posición 155 (N155 cambio por H), en el aminoácido de la posición 148 (Q148 cambio por H, K o R) o en el aminoácido de la posición 143 (Y143 cambio por H, C o R) y una o más mutaciones adicionales de la integrasa (p. ej; L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V1511, G163R y S230R). Las mutaciones que confieren resistencia a raltegravir generalmente también confieren resistencia a elvitegravir. Los virus que albergan una mutación en el aminoácido 148, junto con una o más mutaciones adicionales de resistencia a raltegravir, pueden tener también resistencia clínicamente significativa a dolutegravir (Choi, 2018).

Los posibles efectos secundarios de raltegravir incluyen insomnio, cefalea, mareo, diarrea, náusea, fatiga y dolores musculares. Se han reportado reacciones cutáneas graves, lo que incluye síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de hipersensibilidad y necrólisis epidérmica tóxica (Wong, 2016).

INHIBIDORES DE LA ENTRADA

El VIH puede entrar en los LT CD4⁺ a través de tres pasos, y la inhibición de cada uno de ellos constituye estrategias de tratamiento, Figura 48, como los inhibidores de la fusión (enfuvirtida) y los inhibidores de los correceptores CCR5 (Lorenzo, 2017).

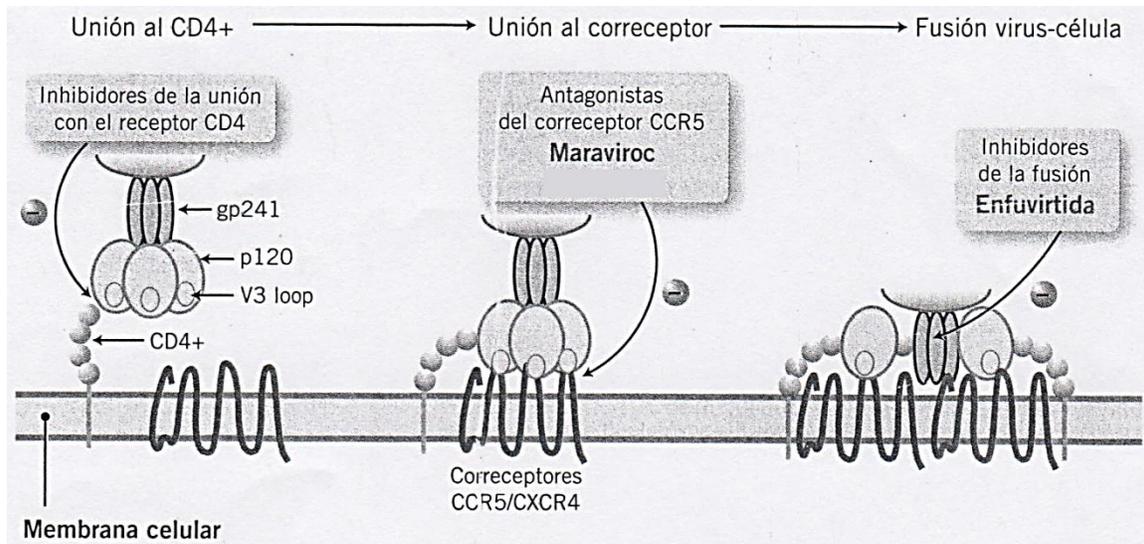


Figura 48. Dianas para la inhibición de la entrada del VIH (Lorenzo, 2017).

El primer paso es la unión específica de la gp120 del virus al receptor CD4. Tras la unión gp120-CD4, ocurre un cambio conformacional en la gp120, que se liga a un correceptor en la superficie de la célula (CCR5 o CXCR4). Ello conduce a otros cambios conformacionales en la gp120 que conducen a la exposición de la proteína gp41. Esta proteína media la fusión del virus y las membranas celulares (Qian, 2009).

INHIBIDORES DE LA FUSIÓN

El primer paso para la infección celular del VIH es la unión y posterior fusión de su envuelta a la membrana de la célula hospedadora, permitiendo la introducción del genoma vírico en la célula (Qian, 2009).

La penetración del VIH en la célula se inicia cuando la gp120 se une a la molécula CD4 de la célula diana, así como a los correceptores. A continuación, la gp41 vírica experimenta una alteración de su conformación que posibilita, en último término, la fusión de las membranas vírica y celular. Una vez ocurrida la fusión, el contenido vírico entra en la célula y permite su infección (Qian, 2009).

La proteína gp41 incluye las regiones HR1 y HR2, que son hidrófobas y que permiten su unión a la célula. El dominio HR2 se pliega para asociarse con una segunda estructura, el dominio HR1. Este proceso, denominado *gp41 zipping* (que puede traducirse como “cierre de cremallera”) permite la fusión del virión y la célula (Lorenzo, 2017).

Diversos péptidos sintéticos que mimetizan los segmentos HR2 de la proteína gp41 bloquean el proceso de fusión por una unión competitiva con el dominio HR1 cuando la gp41 sufre su cambio conformacional. Al evitarse la unión entre HR2 y HR1, se impide el proceso *gp41 zipping* y, en consecuencia, se detiene el proceso de fusión de las membranas del VIH y la célula, Figura 49 (Lorenzo, 2017).

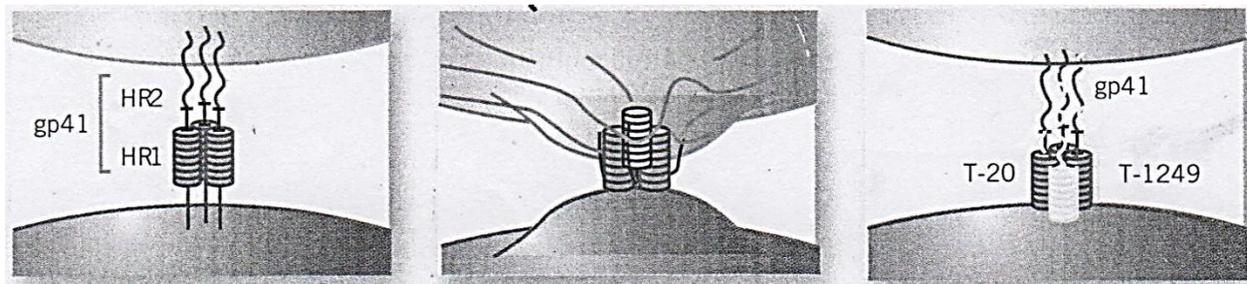


Figura 49. Mecanismo de acción de los inhibidores de la fusión (Lorenzo, 2017).

Enfuvirtida

La enfuvirtida ($C_{204}H_{301}N_{51}O_{64}$) es un péptido sintético consistente en una secuencia de 36 aminoácidos, análogo de los residuos 127 a 162 del segmento HR2 de la gp41 del VIH (Lorenzo, 2017).

La enfuvirtida está indicada en combinación con otros fármacos antirretrovirales en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 previamente tratados y en los que han fracasado los tratamientos con, al menos, un medicamento de cada una de las siguientes tres clases de antirretrovirales: inhibidores de la proteasa, ITIAN e ITINN, o presentaron intolerancia a tratamientos antirretrovirales previos (Kitchen, 2008).

La dosis recomendada de enfuvirtida es de 90 mg/2 veces al día en inyección subcutánea en el brazo, la cara anterior del muslo o el abdomen. El lugar de inyección debe ser diferente al de la inyección precedente (PLM, 2019). Su semivida de eliminación es de 3.8 horas (Katzung, 2016).

Se une de forma competitiva al segmento HR1 de la gp41, con lo que se evita la formación de una estructura de seis hélices que resulta esencial para que se lleve a cabo la fusión de las membranas (Lorenzo, 2017).

La enfuvirtida se metaboliza a través de las vías catabólicas de las proteínas y los aminoácidos. No es sustrato ni influye en la actividad de ninguno de los sistemas metabólicos de los otros fármacos. No es susceptible de presentar interacciones metabólicas relevantes (Qian, 2009).

La barrera genética de enfuvirtida es baja y, si no se acompaña de otros fármacos activos, rápidamente aparecen mutaciones de resistencia como resultado de mutaciones en los codones de gp41, y pierde su eficacia (Kitchen, 2008).

Los efectos adversos más frecuentes de la enfuvirtida son reacciones en el sitio de inyección, consistentes en nódulos eritematosos dolorosos. Otros efectos colaterales sintomáticos incluyen insomnio, cefalea, mareo y náuseas (Kitchen, 2008).

INHIBIDORES DEL CORRECEPTOR CCR5

Maraviroc

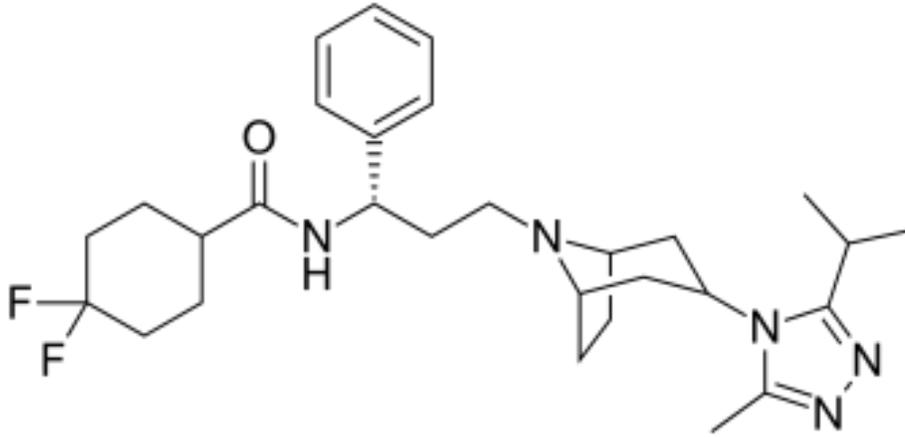


Figura 50. Maraviroc (Qian, 2009).

El maraviroc ha sido aprobado para su uso en tratamientos de rescate de pacientes con VIH resistente a otras familias de antirretrovirales. No está aprobado para su uso en pacientes sin terapia antirretroviral previa (Kanmogne, 2015). El maraviroc es un fármaco activo únicamente frente a VIH-1 con tropismo CCR5. Se une selectivamente al correceptor humano de quimiocinas CCR5, impidiendo la entrada en las células del VIH-1 con tropismo CCR5 (Lorenzo, 2017).

El uso de maraviroc no se recomienda en pacientes con VIH-1 con tropismo dual/mixto o CXCR4, dado que no se ha demostrado eficacia en un estudio fase 2 en este grupo de pacientes. Por este motivo, antes de iniciar un tratamiento con este fármaco es preciso realizar un estudio de tropismo, utilizando un ensayo con validación y sensibilidad apropiados (Kanmogne, 2015).

La dosis recomendada de maraviroc en adultos es de 150 mg, 300 mg o 600 mg dos veces al día, dependiendo de las interacciones con la terapia concomitante antirretroviral y otros medicamentos. Puede tomarse con o sin alimentos (PLM, 2019).

El maraviroc es un sustrato del CYP3A4. La administración concomitante de maraviroc con medicamentos inductores del CYP3A4 puede disminuir las concentraciones de aquél y reducir sus efectos terapéuticos. La administración conjunta de maraviroc con medicamentos inhibidores del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas del primero. Por ello se recomienda realizar un ajuste de dosis de maraviroc cuando se administra de forma concomitante con inhibidores y/o inductores del CYP3A4 (Qian, 2009).

Es un fármaco habitualmente muy bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, diarrea, fatiga y dolor de cabeza (Kanmogne, 2015).

7. EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH

EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH EN EL MUNDO

Desde el comienzo de la epidemia, 76.1 millones de personas han contraído la infección y 35 millones han muerto a causa de enfermedades relacionadas con ella (entre 980 000 y 1 600 000 lo hicieron en 2017). En este último aspecto, la tuberculosis continúa siendo la principal causa de muerte entre las personas que viven con el VIH, y es responsable de aproximadamente una de cada tres muertes relacionadas con el virus (Jones, 2019).

La infección por el VIH a la fecha representa un problema en todo el mundo (Romero, 2018). Las cifras siguen siendo alarmantes:

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calcula que cada día en el mundo se infectan alrededor de 6 800 personas y fallecen de SIDA unas 5 700 (Elsevier). Actualmente se estima que hay entre 37 y 41.5 millones de individuos infectados en todo el mundo, de los cuales se cree que sólo el 53% sabe que lo está; 2.1 millones (rango 1.2 a 2.9) corresponden a menores de 15 años, y poco más de la mitad de infectados, 19.5 millones, tienen acceso a la terapia antirretrovírica, este acceso a los medicamentos ha hecho descender la mortalidad un 26 % en los últimos cinco años (Romero, 2018).

El VIH tipo 1 es el que presenta la prevalencia más alta en todo el mundo. Entre sus subtipos, los de mayor prevalencia son A, B, C y E. Además, ahora se sabe que la prevalencia de los subtipos varía en las diferentes regiones del planeta; por ejemplo, en América la mayor prevalencia es por el subtipo B, al igual que en Europa y Australia; en cambio, en África occidental, central y oriental, es el subtipo A, pero en África del sur es el subtipo C; en el sudeste asiático predomina el E, y en el sur de Asia el C (Fettig, 2014).

El África subsahariana enfrenta la carga más grande del VIH/SIDA a nivel mundial, representa el 65 % de todas las nuevas infecciones por el VIH (Fettig, 2014).

En América Latina y del Caribe se estima que el número de seropositivos puede llegar a más de dos millones. La prevalencia en América Latina es de 0.5-0.6 % mientras que en el Caribe alcanza el 1 % (Teva, 2012).

EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH EN MÉXICO

Según estimaciones conjuntas realizadas por ONUSIDA-CENSIDA, a finales del 2013 existían en México 180 mil personas viviendo con VIH y SIDA (rango: 140 000-230 000), Figura 51. Del total de personas infectadas por el VIH, se ha estimado que el 50 % no lo saben (CENSIDA, 2015).

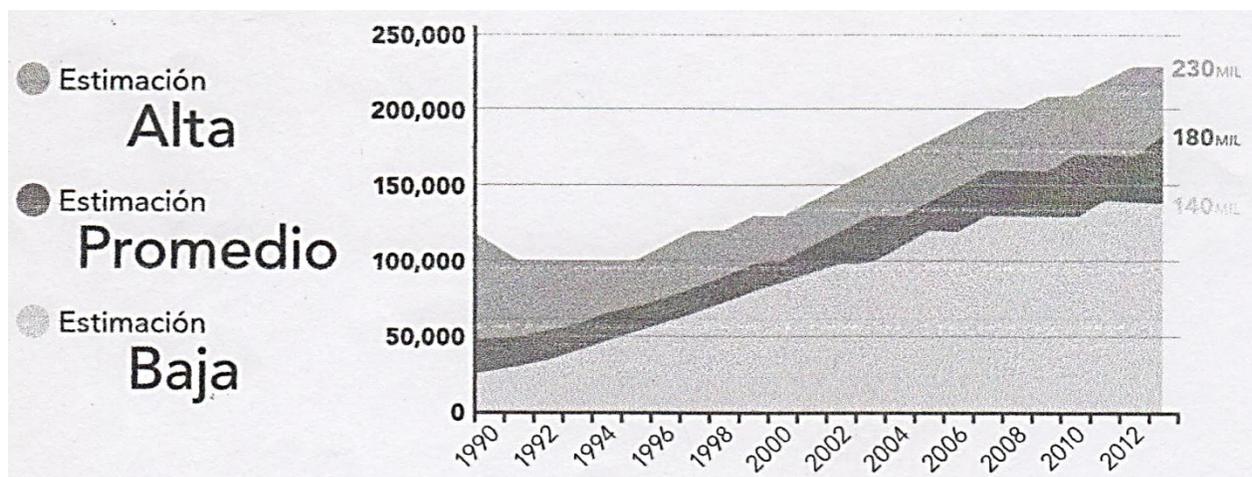


Figura 51. Estimación del número de personas viviendo con VIH en México (CENSIDA, 2015).

La prevalencia de VIH en la población de 15 años y más fue del 0.2 por ciento, lo que significa que dos de cada mil personas de esas edades estaban viviendo con el VIH. Se considera una prevalencia baja y su tendencia se ha estabilizado en los últimos diez años (CENSIDA, 2015).

El número anual de nuevas infecciones por VIH alcanzó su valor máximo en el año 2005, con una estimación promedio de 15 mil nuevas infecciones, y ha venido disminuyendo para llegar a 9 mil 300 en el 2013 (rango: 6 000-15 000) (CENSIDA, 2015).

En el año 2003, se logró que las personas sin seguridad social tuvieran acceso universal y gratuito a la terapia antirretroviral contra el VIH y el SIDA. A finales del 2013, 89 410 personas

estaban recibiendo antirretrovirales en todas las instituciones de salud públicas y privadas. El costo promedio anual por tratamiento en ese año fue de \$44 997 pesos (CENSIDA, 2015).

En 1983 se reportó el primer caso de SIDA en México. Desde esa fecha, y hasta el 30 de septiembre del 2014, existe un registro acumulado de 223 995 personas que se han infectado por el VIH o desarrollado el SIDA. De las cuales 116 936 personas se encontraban vivas, 94 812 ya fallecieron y 12 247 se desconoce su status actual. El 80.2 % de los casos corresponden a hombres y el 19.8 % a mujeres, lo que significa una proporción de 4:1 (CENSIDA, 2015).

Por edades, el 2.1 % ocurrieron en menores de 15 años de edad; el 33.5 % en jóvenes de 15-29 años; el 63.8 % en adultos de 30 años y más, y en el 0.6 % se desconoce la edad (CENSIDA, 2015).

El 95.1 % de los casos de VIH son resultado de relaciones sexuales no protegidas; el 2.9 % se produjeron por vía sanguínea y el 2.0 % por transmisión perinatal (CENSIDA, 2015).

De acuerdo con la ONUSIDA, México tiene una epidemia concentrada, la cual afecta principalmente a las siguientes poblaciones clave: hombres que tienen sexo con otros hombres, usuarios de drogas inyectadas, trabajadores y trabajadoras del sexo comercial, personas transgénero, transexual y travestis (CENSIDA, 2015).

Las cinco entidades con las incidencias más elevadas fueron: Distrito Federal (414.7), Yucatán (294.5), Veracruz (280.1), Baja California (272.2) y Campeche (271.7) por cada 100 000 habitantes (CENSIDA, 2015).

FORMAS DE TRANSMISIÓN DEL VIH

Desde el inicio de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1981, la forma de transmisión y el riesgo que cada una de estas representa ha sido una preocupación y motivo de estudio (Lamotte, 2014).

En los comienzos del SIDA los homosexuales constituyeron el grupo poblacional con más informes de SIDA, convirtiéndose en el primer factor de riesgo conocido para contraer el virus de inmunodeficiencia humana. A medida que la epidemia fue avanzando se identificó que la dinámica de transmisión estaba cambiando, comenzó a disminuir la tasa de infección en pacientes homosexuales y aumento la tasa de infección en heterosexuales. Además de la transmisión sexual, empezaron a aparecer reportes de SIDA luego de transfusiones y componentes sanguíneos y en usuarios de drogas intravenosas (UDI) (Sanchez, 2012).

En la actualidad se sabe que la infección por VIH se adquiere por contacto con fluidos o tejidos corporales contaminados. Entre las formas principales de transmisión están el contacto sexual no protegido, al exponerse a semen y secreciones vaginales; transfusión sanguínea o exposición a hemoderivados; por trasplantes; transmisión perinatal; accidente laboral de tipo biológico; o por vía parenteral debido al uso de agujas contaminadas (Romero, 2018). La carga viral presente en las secreciones o fluidos es primordial para determinar la eficacia de la transmisión (Vargas, 2016).

Utilizando métodos de aislamiento viral se ha podido determinar que el virus tiene una carga viral más importante en plasma y líquido cefalorraquídeo, pero el semen y las secreciones vaginales pueden ser una fuente importante de infección; en cuanto a células, el virus se aísla con mayor frecuencia de células mononucleares de sangre periférica. La cantidad de virus en lágrimas, saliva y orina es baja, por lo que tienen un potencial mucho menor que el plasma de ser fuente de infección (Vargas, 2016).

Aunque un solo contacto puede ser suficiente para transmitir la infección, en términos generales, se puede afirmar que la transmisión del VIH es poco eficaz (Vargas, 2016).

Contacto sexual

La transmisión sexual continúa siendo la principal forma de contagio en el mundo (Lamotte, 2014). La transmisión heterosexual es la forma predominante de infección y responsable del 85 % de las nuevas infecciones que ocurren en el mundo (Vargas, 2016).

En comparación con otras enfermedades sexualmente transmitidas como la gonorrea, el VIH es relativamente poco infeccioso. Se calculó, que el riesgo de infección por contacto sexual con una persona seropositiva es inferior a 0.5 % (Vargas, 2016).

Existen factores de riesgo que se correlacionan con la transmisión del VIH a través de la vía sexual, como: prevalencia de la infección de VIH en la población general, número de parejas sexuales, tipo de encuentro sexual, presencia de úlceras genitales y uno de los factores más importantes en todas las formas de transmisión: la viremia de la pareja infectada (Patel, 2014).

En cuanto al tipo de encuentro sexual, el sexo anal receptivo es considerado el que presenta el mayor riesgo de transmisión, correspondiendo al 0.3 %. Este riesgo es consecuencia de la mayor fragilidad de la mucosa anal, lo que podría generar inoculación directa del virus. El sexo vaginal receptivo presenta informes que muestran un riesgo de 0.2 %, mientras que, el riesgo de transmisión mujer a hombre es del 0.1 %. El sexo oral se considera con bajo riesgo de transmisión, a pesar de que no existen datos exactos ha habido casos aislados descritos (Patel, 2014).

Transmisión perinatal

La transmisión vertical puede ocurrir durante el embarazo, en el momento del parto y durante el proceso de lactancia (Shaw, 2012). El riesgo de transmisión transplacentario es del 5-6 %, representando el 30 % de la transmisión vertical; en el intraparto el riesgo aumenta a un 13-18 %, mecanismo que constituye un 60 % de la transmisión vertical, y por medio de la lactancia materna se genera el 10 % de la transmisión vertical, representando un riesgo del 12-14 %

(Patel, 2014). Mundialmente un estimado de 420 000 niños son infectados por el VIH cada año (Shaw, 2012).

El factor de riesgo más importante que determina el contagio por transmisión perinatal, es la viremia materna, otros factores que aumentan el riesgo de contagio son: la afección de la barrera materno-fetal (por lo que la corioamnionitis por ejemplo aumenta dos veces el riesgo de transmisión), el parto pre-término y la ruptura prematura de membranas (Patel, 2014).

Transfusión sanguínea o exposición a hemoderivados

Esta forma de transmisión es cada vez menor y las transfusiones más seguras debido a que se han extremado las precauciones, adoptando medidas preventivas estrictas en los bancos de sangre. Sin embargo, debido a la imposibilidad de detectar el RNA del VIH en el período de baja viremia (también llamado período de ventana inmunológica) el riesgo actual de transmisión por este medio se ha estimado entre 1 en 200 000 y 1 en 2 000 000 (Villanueva, 2009).

Accidente laboral de tipo biológico

El grupo que se ve expuesto a este tipo de accidentes, corresponde a trabajadores de la salud. Este grupo poblacional se encuentra constantemente en riesgo de adquirir la infección por medio de heridas con material punzocortante contaminado, siendo las heridas percutáneas la mayor forma de contagio (Rosiek, 2016).

Varios estudios han determinado que el riesgo promedio de seroconversión luego de una herida percutánea a través de una aguja con sangre infectada con VIH es del 0.8 % y el riesgo de transmisión por contacto de fluidos con mucosas o con piel discontinua es del 0.09 % (Patel, 2014).

Los factores de riesgo que pueden estar asociados a mayores probabilidades de transmisión por VIH en el personal de salud son: viremia del paciente, contacto con grandes volúmenes de fluidos infectantes, contacto prolongado y entrada portal potencial (Patel, 2014).

Los fluidos corporales que se consideran infectantes son: sangre, líquido cefalorraquídeo, sinovial, pleural, pericardio, peritoneal y amniótico (Rosiek, 2016).

Vía parenteral

Uso compartido de jeringas por usuarios de drogas intravenosas (UDI):

El uso de drogas intravenosas ha sido un factor de riesgo muy importante desde el inicio de la epidemia del SIDA, y en los últimos años ha cobrado más importancia en algunos países (Sanchez, 2012).

Otro factor de riesgo que aumentan la posibilidad de contagio es: el tipo de sustancia inyectada, en varios estudios se ha encontrado que quienes usaban drogas psicoestimulantes (efedrina, pseudoefedrina y fenilpropranolamina) presentaban mayor incidencia de VIH y hasta tres veces mayor riesgo de adquirirlo, ya que estas personas mostraban más conductas de riesgo en comparación con quienes usaban únicamente heroína, este grupo exhibía mayor agresión, aumento de la actividad sexual y mayor reutilización de agujas. Mientras que quienes usaban heroína actuaban con mayor pasividad y disminución de la actividad sexual (Sanchez, 2012).

El uso de agujas reutilizadas en las prácticas de acupuntura, realización de tatuajes y perforaciones, son otras formas de transmisión asociados a la transmisión de VIH (Shaw, 2012).

MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

La forma más poderosa para evitar la propagación de la epidemia de la infección por el VIH es la prevención y la única medida de prevención eficaz (hasta el momento) consiste en la información amplia y continua a la población sobre las formas de transmisión y los comportamientos de alto riesgo para adquirir la enfermedad, haciendo énfasis sobre la magnitud y trascendencia de la infección por VIH como problema de salud pública (Padian, 2011).

La educación también es primordial para vencer los falsos temores en cuanto a la transmisión por trato común con personas infectadas (Padian, 2011).

Prevención de la transmisión de VIH por contacto sexual

Impulsar la educación de la sexualidad desde la educación básica a fin de favorecer la adopción de conductas preventivas y estilos de vida saludables (Kurth, 2011).

Otras acciones en materia de prevención de la infección por VIH por contacto sexual deben estar orientadas a: prácticas sexuales seguras y protegidas (promoviendo continuamente como medida preventiva, el uso consistente y correcto de los condones de látex o de poliuretano), el retraso en el inicio de las relaciones sexuales y la reducción del número de parejas sexuales (Kurth, 2011).

Prevención de la transmisión perinatal por el VIH

En los últimos años, gracias al uso del TAR en el embarazo, la cesárea electiva en la semana 38 y la suspensión de la lactancia materna han logrado disminuir el número de niños contagiados por el VIH a través de la transmisión vertical (León, 2014).

Prevención de la transmisión de VIH en donaciones biológicas

Para la prevención de la infección por VIH en actos de trasplante, transfusión o técnicas de fertilización asistida, se debe excluir como donante de órganos, tejidos y sus componentes a aquellos individuos pertenecientes a la población en riesgo de adquirir la infección por VIH y a quienes resulten con positividad en cualquiera de las pruebas de tamizaje que al efecto se practiquen (SS, 2010).

Además, los servicios de salud están obligados a realizar la prueba de detección de VIH, ITS, Hepatitis B y Hepatitis C a todas las donaciones de sangre, leche materna, tejidos, órganos y células germinales (SS, 2010).

Prevención de la transmisión de VIH en trabajadores de la salud

Es necesario y muy importante capacitar al personal de salud en las medidas universales de bioseguridad, para disminuir la probabilidad y el riesgo de infección por VIH (Rosiek, 2016).

Usar guantes siempre que exista la posibilidad de contacto con líquidos potencialmente contaminantes, usar bata o ropa impermeable cuando exista la posibilidad de contaminarse la ropa con líquidos de riesgo, usar máscara o lentes siempre que exista la posibilidad de salpicaduras (Rosiek, 2016).

Manejar siempre los tejidos, excretas y fluidos corporales como potencialmente infectados y darles destino final por incineración o inactivación viral, mediante esterilización con autoclave o utilizando soluciones de hipoclorito de sodio de 4 al 7 % (Rosiek, 2016).

Desechar siempre las agujas, jeringas y otros instrumentos cortantes en recipientes rígidos, no perforables, que contengan algún desinfectante adecuado o que posteriormente sean tratados con desinfectante (Rosiek, 2016).

Nunca recolectar el capuchón de agujas hipodérmicas, en caso estrictamente necesario, apoyarse en una superficie firme, tomando el capuchón con una pinza larga (Rosiek, 2016).

Limpiar las superficies potencialmente contaminadas con hipoclorito de sodio al 0.5 %, con alcohol al 70 % o con agua oxigenada (Rosiek, 2016).

En caso de probable exposición al VIH del personal de salud, al tener contacto con sangre de un paciente mediante punción (piquete o pinchadura), cortadura o salpicadura en mucosas o piel con heridas, se deben de realizar en forma inmediata las siguientes acciones: exprimir la herida para que sangre, lavar con abundante agua y jabón, acudir de inmediato al servicio hospitalario más cercano o a la autoridad del hospital donde el accidente ocurra, para: informar por escrito el incidente a las instancias correspondientes de manera inmediata, tomar una muestra sanguínea basal para la detección de anticuerpos contra el VIH, Hepatitis B y Hepatitis C, el

tratamiento profiláctico debe proporcionarse dentro de las cuatro horas posteriores a la exposición (este tratamiento debe estar disponible las veinticuatro horas en todas las unidades médicas). Tomar muestras sanguíneas a los tres, seis y doce meses, diagnosticándose como caso de “infección ocupacional” aquél que demuestre seroconversión durante dicho periodo. Recomendar que se use en todas las relaciones sexuales protección como condón durante los siguientes seis meses (SS, 2010).

Prevención de la transmisión en UDIs

Algunas estrategias para la disminución de la transmisión de VIH por UDIs son: programas para tratamiento de la adicción y apoyo psicológico (Sánchez, 2012).

QUIMIOPROFILAXIS

Profilaxis posexposición (PEP), significa tomar medicamentos antirretrovirales después de una potencial exposición al VIH (p, ej; en una agresión sexual o en un accidente laboral de tipo biológico), a fin de prevenir infectarse (CDC, 2019a).

La PEP se debe comenzar dentro de las 72 horas siguientes a la posible exposición al VIH, pero mientras antes la comience, mejor. Si le recetan la PEP, deberá tomar los medicamentos una o dos veces al día por 28 días. La PEP es eficaz, pero no al 100 % (CDC, 2019a).

Profilaxis preexposición (PrEP) se refiere a cuando las personas que están en muy alto riesgo de contraer el VIH toman medicamentos a diario para reducir sus probabilidades de infectarse (CDC, 2019b).

Es una combinación de dos medicamentos: emtricitabina y tenofovir, que se vende bajo el nombre de Truvada (CDC, 2019b).

La PrEP puede reducir significativamente el riesgo de infección por el VIH, puede reducir en más del 90 % el riesgo de contraer el VIH a través de las relaciones sexuales y en más del 70 % el

riesgo de contraerlo a través del consumo de drogas inyectables. La PrEP puede causar efectos secundarios (CDC, 2019b).

MEDIDAS DE CONTROL

Las medidas de control comprenden las actividades siguientes:

Diagnóstico oportuno. Es obligación de todos los servicios de salud que integran el Sistema Nacional de Salud ofrecer la prueba de detección del VIH a todas las personas de manera voluntaria y confidencial para el cuidado de su salud, con especial énfasis en todas las mujeres embarazadas para prevenir la infección materno-infantil (SS, 2010).

Vigilancia epidemiológica. Toda infección por VIH o SIDA está sujeta a vigilancia epidemiológica y es obligatoria su notificación inmediata por medio de un expediente clínico a la autoridad sanitaria. Esta responsabilidad compete al médico tratante o al personal de salud directamente involucrado (SS, 2010).

El seguimiento epidemiológico debe efectuarse cada año para las personas que viven con el VIH y cada tres meses para los casos de SIDA (SS, 2010).

Investigación de los contactos. La investigación de los contactos debe llevarse a cabo con previo consentimiento. Estudiar los contactos sexuales durante los cinco años previos a la fecha probable de infección; estudiar a quienes le hayan donado sangre o a quienes, la persona que vive con VIH/SIDA, haya donado sangre, órganos, tejidos y células germinales, durante los cinco años previos a la fecha probable de infección e identificar a las personas con quienes haya compartido el uso de agujas y jeringas, en cinco años previos a la fecha probable de infección (SS, 2010).

Tratamiento. Se deberá garantizar la provisión sin interrupciones de los fármacos para el tratamiento antirretroviral para evitar la aparición de resistencias y el riesgo de que el tratamiento pierda su efectividad (SS, 2010).

Recomendaciones a las personas que viven con VIH/SIDA

Recomendar a las personas que viven con VIH/SIDA el autocuidado de la salud incluyendo medidas de prevención como prácticas sexuales seguras y protegidas mediante barreras mecánicas (como el uso correcto y consistente del condón) para romper la cadena de infección y re-infección (Padian, 2011).

No donar sangre, tejidos, células, semen ni órganos para trasplante (Padian, 2011).

No compartir objetos potencialmente contaminados (agujas, jeringas, cepillos de dientes, navajas) y, en general, objetos punzocortantes de uso personal (Padian, 2011).

8. CONCLUSIONES

A casi 40 años de la aparición del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en la medicina, la investigación desarrollada durante este período ha sido especialmente brillante, y gracias a ésta se ha logrado desarrollar recursos diagnósticos y terapéuticos que han convertido la evolución de la infección por VIH inicialmente fatal en un padecimiento infeccioso crónico controlable, y que junto con las estrategias preventivas han modificado su impacto en la salud pública.

Por tanto, la infección por VIH representa el primer gran paradigma que ilustra la capacidad de la medicina y la biología moderna para progresar rápidamente en el conocimiento y el control de una nueva enfermedad.

Es importante mencionar que la investigación sobre el VIH ha actuado, además, como “locomotora científica” en muchas otras áreas de la biomedicina y, en particular, la inmunología y la patogenia de otras enfermedades infecciosas.

Sin embargo, no hay que olvidar, que el VIH marca también los límites de esta historia de éxitos con 3 fracasos importantes: el hecho de que a pesar de conocer los mecanismos de transmisión no se ha podido evitar la propagación de la epidemia; la limitación esencial del tratamiento antirretroviral, que es incapaz de erradicar el VIH del organismo, lo que obliga a un tratamiento durante toda la vida del paciente con los efectos secundarios asociados a largo plazo, y el hecho de no disponer de una vacuna preventiva eficaz contra el VIH.

Como se puede observar, el entendimiento sobre el VIH es amplio y a la vez muy limitado. Es claro que solo es la superficie de todo lo que se necesita conocer al respecto del mismo para poder elaborar estrategias cada vez más exitosas de tratamiento y prevención.

9. REFERENCIAS

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., y Pillai, S. (2015). *Inmunología celular y molecular*. España: Elsevier.
- Alcamí, J., y Coiras, M. (2011). Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 29(3):216-226.
- Álvarez, C. R. (2017). Interpretación de las pruebas usadas para diagnosticar la infección por VIH. *Acta Médica Peruana*. 34(4):309-316.
- Baum, L. L. (2010). Role of humoral immunity in host defense against HIV. *Current HIV/AIDS Reports*. 7(1):11-18.
- Bernal, F. (2016). Farmacología de los antirretrovirales. *Rev Med Clin Condes*. 27(5):682-697.
- Bhardwaj, N., Hladik, F., & Moir, S. (2012). The immune response to HIV. *Nature*.
- Boshell, J., Álvarez, C., Marrugo, S., et al. (2002). La inmunofluorescencia indirecta como prueba suplementaria para confirmar infección por VIH-1: experiencia del Instituto Nacional de Salud, 1993-2000. *Biomédica*. 22:30-38.
- Boza, C. R. (2016). Orígenes del VIH/SIDA. *Rev CI E Med UCR*. 6(4):48-60.
- Boza, C. R. (2017). Patogénesis del VIH/SIDA. *Rev CI E Med UCR*. 5(1):28-46.
- Brooks, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S., et al. (2014). *Microbiología médica*. México. Mc Graw Hill.
- Campbell, E. M., & Hope, T. J. (2015). HIV-1 capsid: the multifaceted key player in HIV-1 infection. *Nat Rev Microbiol*. 13(8):471-483.
- CENSIDA. (2015) La epidemia del VIH y el SIDA en México. [En línea] consultado el 20 de noviembre de 2019, disponible en <https://bit.ly/2uhwb6L>
- CENSIDA. (2018) Guía para la detección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). [En línea] consultado el 20 de noviembre de 2019, disponible en <https://bit.ly/2G1mR9I>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2019a). Profilaxis preexposición (PEP). [En línea] consultado el 20 de diciembre de 2019, disponible en <https://bit.ly/30ABeeY>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2019b). Información básica sobre la profilaxis preexposición. [En línea] consultado el 20 de diciembre de 2019, disponible en <https://bit.ly/3ahV0jL>
- Chakrabarti, L. A., & Simon, V. (2010). Immune mechanisms of HIV control. *Current Opinion In Immunology*. 22(4):488-496.
- Choi, E., Mallareddy, J., Lu, D., et al. (2018). Recent advances in the discovery of small-molecule inhibitors of HIV-1 integrase. *Future Science OA*. 4(9):1-24.
- Cohen, M. S., Shaw, G. M., Mc Michael, A J., et al. (2011). Acute HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 364(20):1943-1954.
- Collier, L., y Oxford, J. (2008). *Virología humana*. México. Mc Graw Hill.

- Cornett, J. K., & Kirn, T. J. (2013). Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods. *Clinical Infectious Diseases*. 57(5):712-718.
- Cuervo, S., Cortés, J., y Gualtero, S. (2006). Neoplasias definitivas de SIDA. *Infectio*. 10(4):289-293.
- De Bethune, M. P. (2010). Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIS), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: a review of the last 20 years (1989-2009). *Antiviral Research*. 85(1):75-90.
- Del Campo, R. L., y Sifuentes, O. J. (2004). Infecciones oportunistas en el SIDA: La historia en México a 20 años del inicio de la epidemia. *Rev Invest Clín*. 56(2):169-180.
- Delgado, R. (2011). Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 29(1):58-65.
- Delves, P. J., Martin, S. J., y Burton, D. R. (2014). *Inmunología, fundamentos*. México. Médica Panamericana.
- Di Perri, G., Calcagno, A., Trentalange, A., et al. (2018). The clinical pharmacology of integrase inhibitors. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. (1):31-44.
- Engelman, A., & Cherepanov, P. (2012). The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nature Reviews Microbiology*. 10(4):279-290.
- Engleberg, N. C., DiRita, V. J., y Dermody, T. S. (2013). *Mecanismos de las enfermedades microbianas*. España: Wolters Kluwer.
- Fettig, J., Swaminathan, M., Murrill, C. S., et al. (2014). Global epidemiology of HIV. *Infectious Disease Clinics of North America*. 28(3):323-337.
- Frankel, A. D., & Young, J. A. T. (1998). HIV-1: fifteen proteins and an RNA. *Annual Review of Biochemistry*. 67(1):1-25.
- García, F., Álvarez, M., Bernal, C., et al. (2011). Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 29(4):297-307.
- Garg, H., & Blumenthal, R. (2008). Role of HIV gp41 mediated fusion/hemifusion in bystander apoptosis. *Cellular and molecular life sciences*. 65(20):3134-3144.
- González, A. J., Rodríguez, D. M., y Mateos, L. M. (2011). Determinación de la carga viral del VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 29(3):47-50.
- González, L., Ibañez, N., Mateus, M., et al. (2015). Inmunidad innata frente a retrovirus. *Anales De La Facultad De Medicina, Universidad De La República, Uruguay*. 2(s1):22-35.
- Grossman, S., y Mattson, P. C. (2014). *Fisiopatología, alteraciones de la salud, conceptos básicos*. España: Wolters Kluwer.
- Holec, A. D., Mandal, S., Prathipati, P. K., et al. (2018). Nucleotide reverse transcriptase inhibitors: a thorough review, present status and future perspective as HIV therapeutics. *Current HIV Research*. 15(6):411-421.
- Jones, J., Sullivan, P. S., & Curran, J. W. (2019). Progress in the HIV epidemic: identifying goals and measuring success. *Plos Medicine*. 16(1):1-8.

- Kanmogne, G., & Woollard, S. (2015). Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. *Drug Design Development and Therapy*. 9(1):5447-5468.
- Katzung, B. G., y Trevor, A. J. (2016). *Farmacología básica y clínica*. México. Mc Graw Hill.
- Kirchhoff, F. (2013). HIV life cycle: overview. *Encyclopedia of AIDS*. 1-9.
- Kitchen, C., Nuño, M., & Krogstad, P. (2008). Enfuvirtide antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Ther Clin Risk Manag*. 4(2):433-439.
- Kumar, V., Abbas, A. K., y Aster, J. C. (2015). *Patología estructural y funcional*. España. Elsevier.
- Kurth, A. E., Celum, C., Baeten, J. M., et al. (2011). Combination HIV prevention: significance, challenges, and opportunities. *Current HIV/AIDS Reports*. 8(1):62-72.
- Kwong, P. D., Wyatt, R., Robinson, J., et al. (1998). Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature*. 393(6686):648-659.
- Ladino Oyola, K. V. (2017) SIDA: El contador macabro que no para - 35 millones de muertes y subiendo. [En línea] consultado el 20 de noviembre de 2019, disponible en <https://bit.ly/2uaq6Jq>
- Lamotte, C. J. (2014). Infección por VIH/SIDA en el mundo actual. *Medisan*. 18(7):993-1013.
- León, L. J., González, F. J., Pacheco, Y., et al. (2014). La infección por VIH en la infancia y la adolescencia: avances biomédicos y resistencias sociales. *Pediatr Integral*. 18(3):161-174.
- Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., et al. (2017). *Farmacología básica y clínica*. México. Médica Panamericana.
- Lozano, F., y Domingo, P. (2011). Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 29(6):455-465.
- Lu, L., Yu, F., Du, L., et al. (2013). Tactics used by HIV-1 to evade host innate, adaptive, and intrinsic immunities. *Chin Med J*. 126(12):2374-2379.
- Mandell, G. L., Bennett, J. E., y Dolin, R. (2012). *Enfermedades infecciosas, principios y práctica*. España. Elsevier.
- Mc Michael, A. J., & Rowland, J. S. (2001). Cellular immune responses to HIV. *Nature*. 410(6831):980-987.
- Melhuish, A., & Lewthwaite, P. (2018). Natural history of HIV and AIDS. *Medicine*. 46(6):356-361.
- Miranda, G. O., y Nápoles, P. M. (2009). Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Cub Med Mil*. 38(3-4):63-72.
- Mogensen, T. H., Melchjorsen, J., Larsen, C. S., et al. (2010). Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology*. 7(1):54.
- Mohan, H. (2012). *Patología*. Argentina. Médica Panamericana.

- Mohan, T., Bhatnagar, S., Gupta, D., et al. (2014). Current understanding of HIV-1 and T-cell adaptive immunity: Progress to date. *Microbial Pathogenesis*. 73:60-69.
- Molina, C. R., Álvarez, G. A., y Pérez, T. L. (2002). Evaluación de la función opsonofagocítica de los neutrófilos en pacientes infectados por el VIH. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 18(1):48-54.
- Montoya, G. C., Moreno, F. M., y Rugeles, L. M. (2006). Reacciones y alteraciones del sistema inmune durante la infección por el VIH-1. *Infectio*. 10(4):250-265.
- Moreno, V. Y., Álvarez, G. L., y Vázquez, P. J. (2014). Factores celulares que restringen la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): nuevas esperanzas en la terapia antirretroviral. *Revista de Investigación Clínica*. 66(4):359-368.
- Mudgal, M. M., Birudukota, N., & Doke, M. A. (2018). Applications of click chemistry in the development of HIV protease inhibitors. *International Journal of Medicinal Chemistry*. 1-9.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., y Pfaller, M. A. (2009). *Microbiología médica*. España. Elsevier.
- Naif, H. M. (2013). Pathogenesis of HIV infection. *Infectious Disease Reports*. 5(1s):26-30.
- Padian, N. S., Mc Coy, S. I., Karim, S. S., et al. (2011). HIV prevention transformed: the new prevention research agenda. *The Lancet*. 378(9787):269-278.
- Patel, P., Borkowf, C. B., Brooks, J. T., et al. (2014). Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS*. 28(10):1509-1519.
- Pau, A. K., & George, J. M. (2014). Antiretroviral therapy. *Clinics of North America*. 28(3):371-402.
- Piedrahita, L., y Montoya, C. (2007). Las células dendríticas en la infección por el VIH. *Colomb Med*. 38(4):421-432.
- PLM. (2019). Varias sustancias. [En línea] consultado en octubre y noviembre de 2019, disponible en <https://bit.ly/2NE7XKY>
- Qian, K., Morris, N. S., & Lee, K. H. (2009). HIV entry inhibitors and their potential in HIV therapy. *Medicinal Research Reviews*. 29(2):369-393.
- Rajarapu, G. (2014). Genes and genome of HIV-1. *Journal of phylogenetics & evolutionary biology*. 2(1):1-7.
- Ramírez, E., Soriano, V., y Holguín, A. (2005). Regulación de la transcripción en los diferentes subtipos del VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 23(3):156-162.
- Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., et al. (2016). *Farmacología*. España. Elsevier.
- Rivera, M. L., Luna, C. I., Ramos, A. G., et al. (2011). Infección por VIH-1 subtipo C. Primer caso informado en México. *Gaceta Médica de México*. 147:424-428.
- Romero, C. R. (2018). *Microbiología y parasitología humana, bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias*. México. Médica Panamericana.
- Rosas, E. A., Hernández, M. P., y Nájjar, G. I. (2013). Características estructurales y funcionales del virus de la inmunodeficiencia humana. *Enf Inf Microbiol*. 33(4):163-173.

- Rosiek, A., Wyzgowski, P., Grzela, T., et al. (2016). Occupational HIV risk for health care workers: risk factor and the risk of infection in the course of professional activities. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2(1):989-994.
- Ryan, K. J., y Ray C. G. (2017). *Microbiología*. México. Mc Graw Hill.
- Salinas, C. M. (2017). *La inmunología en la salud y en la enfermedad*. México. Médica Panamericana.
- Sánchez, A. C., Acevedo, M. J., y González, V. M. (2012). Factores de riesgo y métodos de transmisión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Revista CES Salud Pública*. 3(1):28-37.
- Sandhu, A., & Kaur, A. (2013). Opportunistic infections and disease implications in HIV/AIDS. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*. 2(5):47-54.
- Santana, A., Domínguez, C., Lemes, A., et al. (2003). Biología celular y molecular del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Diagn Biol*. 52(1).
- Secretaria de Salud. (2010) Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2010, Para la prevención y el control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana. [En línea] consultado el 20 de octubre de 2019, disponible en <https://bit.ly/3ah0tgS>
- Shaw, G. M., & Hunter, E. (2012). HIV transmission. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2(11):1-23.
- Shetty, S., Prabhu, S., Hallikeri, K., et al. (2011). Laboratory tests for HIV: diagnosing, monitoring and managing AIDS - an overview. *International Journal of Oral & Maxillofacial Pathology*. 2(1):20-28.
- Shors, T. (2009). *Virus, estudio molecular con orientación clínica*. Argentina, Médica Panamericana.
- Singer, E. J., Valdes, M., Commins, D., et al. (2010). Neurologic Presentations of AIDS. *Neurol Clin*. 28(1):253-275.
- Singh, K., Marchand, B., Kirby, K. A., et al. (2010). Structural aspects of drug resistance and inhibition of HIV-1 reverse transcriptase. *Viruses*. 2(2):606-638.
- Soto, R. L. (2004). Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. *Rev Invest Clín*. 56(2):143-152.
- Taborda, N., Hernández, J., y Montoya, C. (2014). Las células natural killer y su papel en la respuesta inmunitaria durante la infección por el VIH-1. *Inmunología*. 33(1):11-20.
- Tang, Y. W., & Ou, C. Y. (2012). Past, present and future molecular diagnosis and characterization of human immunodeficiency virus infections. *Emerging Microbes & Infections*. 1(8):1-8.
- Terrazas, E. J. (2011). A 30 años de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Alergia Mex*. 58(4):205-212.
- Teva, I., Bermúdez, M., Ramiro, M., et al. (2012). Situación epidemiológica actual del VIH/SIDA en Latinoamérica en la primera década del siglo XXI. Análisis de las diferencias entre países. *Rev Med Chile*. 140(1):50-58.

- Tortora, G. J., Funke, B. R. y Case, C. L. (2017). *Introducción a la microbiología*. Argentina. Médica Panamericana.
- Usach, I., Melis, V., & Peris, J. E. (2013). Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. *Journal of the International AIDS Society*. 16(1):1-14.
- Usuga, X., Ruiz, Y., Montoya, C., et al. (2009). Papel de las proteínas reguladoras y accesorias del VIH-1 en la patogénesis de esa infección. *Acta Biol Colomb*. 14(3):3-18.
- Vargas, C. M. (2016). *Virología médica*. Colombia. Manual Moderno.
- Vega, R. G. (2009). Linfocitos. *Rev Fac Med UNAM*. 52(6):276-277.
- Villanueva, M. M. (2009). Experiencia de la prueba de NAT en el banco de sangre del Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F. *Rev Mex Tran*. 2(1):69-71.
- Wang, Y., Lv, Z., & Chu, Y. (2015). HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*. 7:95-104.
- Watts, J. M., Dang, K. K., Gorelick, R. J., et al. (2009). Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome. *Nature*. 460(7256):711-716.
- Wong, E., Trustman, N., & Yalong, A. (2016). HIV pharmacotherapy: a review of integrase inhibitors. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 29(2):36-40.
- Yábar, C. (2003). Eventos moleculares, genéticos e inmunológicos durante la interacción VIH-hombre. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 20(2):107-115.
- Yarchoan, R., & Uldrick, T.S. (2018). HIV-Associated cancers and related diseases. *N Engl J Med*. 378(11):1029-1041.