

• INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es el virus más estudiado a lo largo de la historia reciente, existe aceptación general sobre el hecho fundamental que desempeña en el inicio, propagación y relación primaria en el desarrollo de un proceso patogénico que condiciona el descenso en número de linfocitos CD4+ y que en definitiva acaba en lo que conocemos como síndrome de inmunodeficiencia humano.

El SIDA es un problema de salud pública, es una emergencia mundial y uno de los desafíos más grandes para la vida y la dignidad de los seres humanos; su importancia ha modificado la relación entre la sociedad civil y la salud y ha dado lugar a dinámicas sociales muy importantes pues afecta a todas las personas sin distinción de su condición económica, edad, sexo o raza observándose además que los habitantes de los países en desarrollo son los más afectados y que las mujeres, los jóvenes y los niños, en particular las niñas son las más vulnerables.

La pobreza, el subdesarrollo y el analfabetismo se cuentan entre los principales factores que contribuyen a la propagación del VIH/SIDA y en un impacto perverso, éste a su vez agrava la pobreza y obstaculiza el desarrollo en muchos países, se conoce también que el estigma y la discriminación a las personas viviendo con el virus del SIDA (PVVS) son factores importantes que contribuyen a perpetuar en ellas muchas de las condiciones de exclusión social que probablemente favorecieron la adquisición de la infección.

A nivel internacional, los estudios realizados por el programa de las Naciones Unidas contra el Sida (Onusida), reporta que cada dos minutos se infecta una persona con el VIH y 300 fallecen a diario por esa causa. Advirte que la transmisión heterosexual vá en aumento debido a la migración, el desabasto de medicamentos, el desconocimiento sobre la enfermedad y a que las leyes para prevenir la discriminación no se respetan; detalla que la migración parece tener un efecto sobre la diseminación hacia zonas rurales y entre mujeres.

Hasta la fecha se tienen registrados 71, 526 casos de SIDA desde 1983 cuando se reportó por primera vez. De ellos 15.2% mujeres, 84.8% varones y el 2.5% son menores de 15 años de edad.

En Perú, El potencial de expansión del VIH/SIDA, es enorme debido a la confluencia de factores relacionados con la disminución en el uso de métodos anticonceptivos modernos por cambios en las políticas públicas, el comercio sexual activo sin protección y la baja percepción de riesgo a nivel social.

Lima y Callao concentran el 70–75% de los afectados; los departamentos de la Costa y Selva son los más afectados y desde el inicio de la epidemia los más afectados son Lima, Callao, Ica, Loreto, La Libertad y Ancash.

El SIDA es una enfermedad por inmunodeficiencia causada por el VIH quien debido a su manera de reproducirse, tiene un efecto devastador en el sistema inmunológico; mientras se reproduce, el virus destruye cada vez a más células T; se refugia en los macrófagos así como también en las células T auxiliares. A medida que el VIH mata a las células T, que son tan importantes, la capacidad del cuerpo para luchar contra otras infecciones disminuye. Si la célula coordinadora del proceso (célula T) no funciona, las demás células tampoco pueden funcionar, dejando al cuerpo sin defensas ante el ataque de infecciones oportunistas.

El sistema inmunológico es una red muy compleja de células y sustancias químicas. Su función es protegernos de microorganismos y sustancias que producen enfermedades. Las células del sistema inmunológico son capaces de reconocer y destruir microorganismos. Para funcionar correctamente, el sistema inmunológico debe coordinar con muchos tipos distintos de células y centenares de sustancias químicas y puede responder

de diversas maneras para atacar a los organismos invasores. Una de estas reacciones está coordinada por las células T ayudantes (también conocidas como células CD4) las cuales actúan como un director de orquesta. Las células T informan a las demás células de lo que deben hacer.

Cuando el sistema inmunológico carece de uno o más de sus componentes, el resultado es una enfermedad por inmunodeficiencia; estas pueden ser heredadas, adquiridas a través de una infección o producidas como un efecto secundario inadvertido de fármacos tales como aquéllos utilizados para tratar a los pacientes con cáncer o a los pacientes que reciben trasplantes.

El estudio de los mecanismos de daño inmunológico revelan que el VIH es un virus especialmente adaptado para destruir el sistema inmune. Por otra parte, aunque la respuesta inmune es relativamente eficaz en el control de la infección viral, los mecanismos de escape del propio virus variabilidad, rápido establecimiento de reservorios latentes hace que estos mecanismos sean insuficientes. En último término asistimos a la enorme dificultad que representa erradicar un virus que infecta una célula central en la generación de la respuesta inmunológica. Sin embargo, el estudio y comprensión de estos mecanismos de daño viral y respuesta inmune frente al VIH nos permitirán diseñar estrategias de inmunización y potenciación inmunológica que contribuyan al control de la replicación viral.

La verdadera magnitud y distribución de la epidemia por VIH/SIDA es posible conocerla a través de estudios de seroprevalencia que se realizan en determinados grupos poblacionales para así cumplir con uno de los objetivos más importantes en cuanto al conocimiento de la situación actual de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. También es importante determinar los avances en los reportes de diagnóstico VIH/SIDA a más corto plazo y aplicar el tratamiento antirretroviral más adecuado de acuerdo al ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana.

En tal sentido la interrogante permanente debe ser: ¿Cual es la situación actual de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana a nivel mundial?

• DESARROLLO TEMÁTICO POR TÍTULOS

Situación Actual:

El potencial de expansión del VIH/SIDA en el país es enorme debido a la confluencia de factores relacionados con la disminución en el uso de métodos anticonceptivos modernos por cambios en las políticas públicas, el comercio sexual activo sin protección y la baja percepción de riesgo a nivel social.

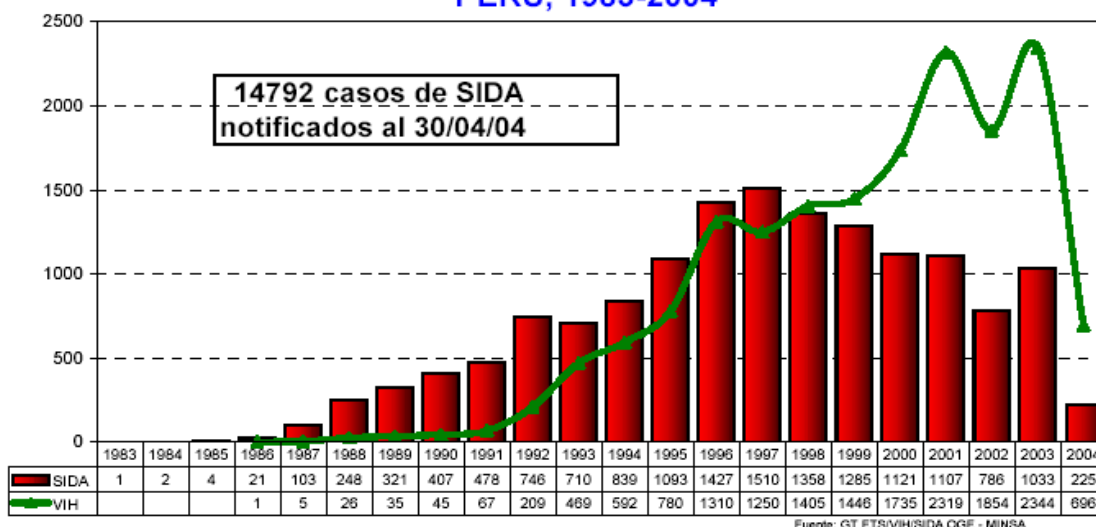
En el año 2,000 la tasa de prevalencia de VIH/SIDA en el Perú era de 0,20 %. El MINSA ha registrado 12,981 casos notificados desde 1,983 hasta el 2,003. Según sus propias proyecciones el MINSA estima que hasta el 2,003 habían 76,633 personas viviendo con VIH/SIDA en el Perú, de las cuales 18,000 serían mujeres y 4,500 niños y niñas menores de 15 años. El número de mujeres infectadas con VIH/SIDA aumenta diariamente. De acuerdo con los cálculos del MINSA, el porcentaje de mujeres dentro del total de casos creció de 4 % a 20 % entre 1,987 y el 2,003.

La prevalencia de VIH entre las mujeres embarazadas de 15 a 24 años ha sido calculado por tres fuentes y metodologías distintas no comparables durante la década de 1,990, las cuales dan como resultado tasas oscilantes de prevalencia en este grupo.



* Notificaciones de 26 DISAs

CASOS DE SIDA SEGÚN AÑO DE DIAGNÓSTICO PERU, 1983-2004



Una encuesta más focalizada, la encuesta domiciliar de enfermedades de transmisión sexual (ETS) y Conducta Sexual realizada por el proyecto PREVEN halló tasas de prevalencia de VIH en adultos jóvenes entre 18 y 29 años de 0,4 % en hombres y 0,1 % en mujeres en el 2,002, para 24 ciudadanos con más de 50,000 habitantes. A nivel geográfico, las regiones con mayor prevalencia son Ucayali, Madre de Dios, Lima y Callao.

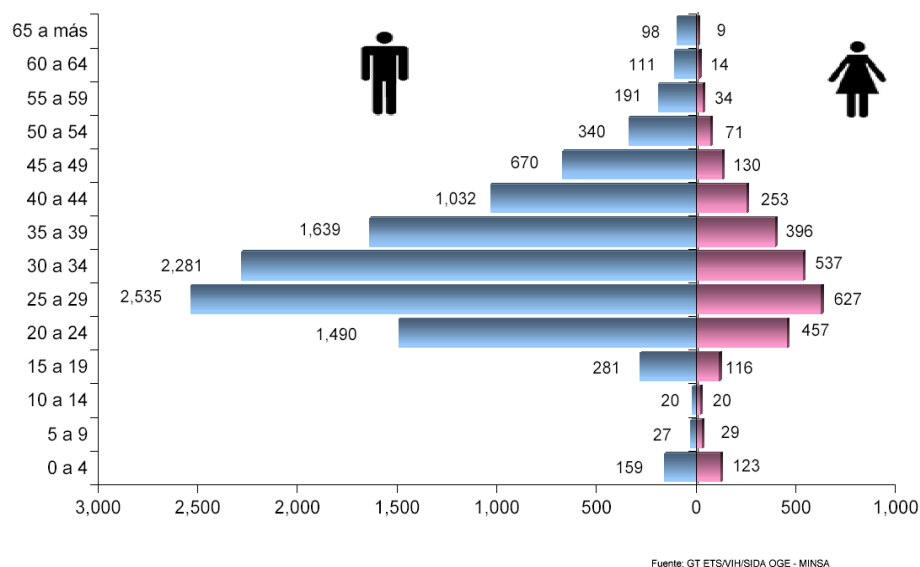
Por otro lado en el 2,003 el MINSA tiene registradas 1,974 gestantes seropositivas. El mismo ministerio estima que esta cifra presenta un subregistro altísimo, el cual se debería al velo de estigmatización que rodea el tema, el consecuente miedo de las mujeres a hacerse alguna prueba que permita detectar la infección; las bajas coberturas de control prenatal y la limitada oferta de servicios de diagnóstico especialmente en áreas andinas y amazónicas.

El porcentaje de uso de preservativos dentro del uso de anticonceptivos en mujeres de 15 a 24 años casi se duplicó en la década de 1,990 en el promedio nacional y en las zonas urbanas, más no en el de las áreas rurales. La utilización de preservativos como se ha sugerido en la discusión sobre el ODM 5, está asociada con el ejercicio del derecho a la salud sexual y reproductiva por parte de la mujer y el contexto consecuente de equidad o inequidad de género, con las oportunidades económicas de la mujer, con patrones socioculturales y con los niveles de educación. En los grupos más excluidos y los sectores de ingresos más bajos, la utilización de anticonceptivos es relativamente reducida; en estos grupos el uso del preservativo tiende a ser relegado a favor del uso de métodos más tradicionales.

En cuanto a los grupos etáreos más afectados se tiene que entre 1,983 y 1,999 cerca del 70 % del total acumulado de casos de VIH/SIDA se presentó en adultos de 20 a 39 años; en ese periodo la edad mediana pasó de 38 a 29 años, por lo que se calcula que la infección ocurre entre los 15 y 19 años; así dentro del grupo más afectado se hallan las mujeres en edad y apogeo reproductivo. Esta señal de alarma vá complementada por cambios en las formas principales de transmisión de la enfermedad:

actualmente, el primer y segundo lugar están ocupados respectivamente por la transmisión sexual especialmente en relaciones heterosexuales y la transmisión vertical de madre a hijo. El incremento de mujeres en edad reproductiva con seroprevalencia permite proyectar crecimientos sostenidos en el peso de la transmisión vertical.

SIDA: DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO PERU, 1983-2004



Si bien el país no cuenta con información oficial sobre el número de niñas y niños huérfanos por causa del VIH/SIDA, el MINSA menciona la cifra de 17,000 huérfanos en el 2,001 en varios reportes. Dada la estigmatización aún persistente, estos huérfanos y huérfanas tienden a ser discriminados en sus escuelas y comunidades, incluso en algunos casos se vulnera su derecho a asistir a la escuela.

El mal ha dejado de ser principalmente un problema de minorías de alto riesgo. La relación hombre/mujer ha variado sustancialmente.

El principal modo de transmisión es la vía sexual (87 %) y desde 1,994 la fuente de transmisión principal se desplazó de las relaciones homosexuales a las relaciones heterosexuales .

Contexto institucional

La lucha contra la epidemia del VIH/SIDA ha sido asumida por el gobierno peruano como una de sus Políticas de estado. La Ley General de Salud señala las responsabilidades de la autoridad sanitaria en la prevención y control de las enfermedades transmisibles y la Ley No. 26626 (Ley CONTRASIDA) declara de importancia nacional la prevención y control de VIH/SIDA y de las pautas para el tratamiento integral de las personas que tienen VIH/SIDA, incluyendo el tratamiento antiretroviral.

La decimotercera política de Estado del acuerdo nacional tiene entre sus objetivos potenciar la promoción de la salud, la prevención y el control de enfermedades transmisibles y crónicas degenerativas. En este contexto establece la meta cuantitativa de mantener la seroprevalencia de VIH en 0,2 % en la población general al 2,006.

La Ley general de Salud (Ley No. 26842) en el capítulo IV (Del Control Nacional e Internacional de Enfermedades transmisibles) señala que la autoridad de salud de nivel nacional es responsable de dirigir y normar las acciones destinadas a evitar la propagación y lograr el control y la erradicación de

las enfermedades transmisibles en todo el territorio nacional ejerciendo la vigilancia epidemiológica e inteligencia sanitaria y dictando las disposiciones correspondientes lo cual, dá el soporte legal para el desarrollo de acciones de promoción, prevención y control de enfermedades transmisibles incluyendo el VIH/SIDA y otras infecciones de transmisión sexual.

La ley CONTRASIDA declara de necesidad nacional e interés público la lucha contra la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), así mismo establecen las pautas para la prevención y control del VIH/SIDA y el tratamiento de las personas que viven con VIH/SIDA; señalan que toda persona con VIH/SIDA (PVVS) tiene derecho a recibir, entre otros:

- Atención integral de salud continua y permanente en los establecimientos de salud del Estado.
- El suministro de medicamentos requeridos para el tratamiento adecuado e integral de la infección por el VIH/SIDA. Para ello establece la gratuidad progresiva en el tratamiento antirretroviral dando prioridad a las personas en situaciones de vulnerabilidad y pobreza extrema.
- La provisión de recursos humanos, logísticos e infraestructura necesaria para mantener, recuperar y rehabilitar su estado de salud.

En los últimos años ha aumentado la participación de ONGs, agrupaciones de personas que viven con VIH, instituciones académicas y otras de la sociedad civil que se han organizado en la Ccoordinadora Nacional Multisectorial en Salud (CONAMUSA) en la lucha contra esta epidemia. Esta entidad obtuvo financiamiento del Fondo Mundial de Lucha contra la Malaria, tuberculosis y el VIH/SIDA por 23 millones de dólares para actividades de prevención y control incluyendo el acceso a tratamiento de 7,000 personas en el primer año del proyecto. Conjuntamente con este financiamiento, se ha obtenido el compromiso del gobierno de financiar el tratamiento en forma progresiva a todas las personas que lo requieran de modo que se espera que al final de los cinco años el 100 % de los tratamientos sean financiados con fondos provenientes del tesoro público.

Respuesta del Ministerio de Salud

Ante la expansión global del VIH/SIDA, la gran mayoría de países ha respondido con la creación de programas específicos para su prevención y atención. El alcance de estos programas está determinado en gran medida por el modelo sanitario de cada país lo que incluye el nivel de desarrollo científico y tecnológico de los servicios, la participación social, la asignación de recursos, la eficiencia de la gestión y la magnitud del problema.

En nuestro país, entre 1,983 y el 2,001, la Dirección General de Salud de las Personas (DGSP) del Ministerio de Salud a través de la Comisión Multisectorial de Lucha contra el SIDA, el Programa Especial de Control de SIDA (PECOS) y el Programa de Control de ETS y SIDA (PROCETSS) tenía desde un rol normativo en el diseño de políticas, estrategias y protocolos de atención, hasta un rol conductor en el fortalecimiento de las normas que se aplicaban en el sistema de salud. Esto implicaba un claro liderazgo en los procesos de capacitación, logística y comunicación, así como el monitoreo y vigilancia de los resultados, a través de la notificación epidemiológica y los estudios anuales de seroprevalencia.

A partir del año 2,001, con la reforma de la estructura de la DGSP, se crea el componente de ETS y SIDA (CETSS) quien tiene un rol exclusivamente normativo, mientras que las funciones de fortalecimiento y vigilancia fueron delegadas a otras direcciones dentro del sistema de salud, lo que ha dado lugar a una aparente pérdida de la eficiencia en la respuesta a la epidemia por parte del Estado.

Desde este contexto, como parte de la respuesta del Ministerio de Salud, es necesario considerar el

desarrollo de los recursos humanos y del presupuesto asignado, así como también el liderazgo asumido en el país en la coordinación y ejecución de la Negociación conjunta para el Acceso a Medicamentos Antiretrovirales de la Subregión Andina, Argentina, Mexico, Paraguay y Uruguay que es una experiencia única en la lucha de la historia contra SIDA.

Plan Nacional de Lucha Contra SIDA

Desde 1996 el país cuenta con el Plan Nacional de Lucha Contra SIDA denominado CONTRASIDA con una primera fase 1996 al 2000 y luego, del 2001 al 2005, enmarcado dentro de los lineamientos establecidos en la Ley CONTRASIDA y su Reglamento. Es el documento doctrinario para el control de las ITS/VIH/SIDA y está encargado en el artículo 2º de la Ley N° 26626.

Si bien es cierto que este Plan fue elaborado por el Ministerio de Salud, desde su nivel central y coordinadores del Programa a nivel nacional, sin participación multisectorial, sigue vigente todavía y es que el que orienta las actividades del actual CETSS. Este Plan es actualizado anualmente en sus costos e indicadores y en la actualidad está siendo revisado de manera multisectorial con la participación de la sociedad civil, a fin de obtener un Plan Nacional de Lucha contra el VIH/SIDA, para el desarrollo de acciones concertadas y conjuntas en la prevención y atención.

Objetivos del Plan Nacional de Lucha Contra SIDA

Este plan contra SIDA tiene cuatro objetivos:

- Disminución de la Transmisión sexual de las ITS/VIH.
- disminución de la Transfusión sanguínea.
- Reducción de la Transmisión vertical.
- Disminución del Impacto individual, social y económico en las PVVS.

Los tres primeros objetivos han sido desarrollados con gran fuerza y con resultados bastante positivos en el manejo sindrómico de las ITS; el cuarto objetivo recién se está implementando como una respuesta a la necesidad muy urgente de las PVVS, las cuales tienen derecho a una mejor calidad de vida.

Situación Epidemiológica en Perú

VÍA LIBRE 2004. Lima y Callao concentran el 70–75% de los afectados. Los departamentos de la Costa y Selva son los más afectados. Los departamentos afectados desde el inicio de la epidemia son Lima, Callao, Ica, Loreto, La Libertad y Ancash.

Ministerio de Salud. Según estimaciones basadas en estadísticas del Ministerio de Salud existen aproximadamente 15 casos de personas con el VIH/SIDA.

Situación Epidemiológica en Países Europeos

La morbilidad y el impacto de las enfermedades de transmisión sexual se han modificado en los últimos años a consecuencia de varios factores; podemos afirmar que el principal de ellos, es sin duda, la epidemia del SIDA. Hoy sabemos que las ITS en general y las úlceras genitales en particular, son facilitadoras de la transmisión del VIH.

En los EE.UU han ocurrido cambios importantes en la epidemiología de las ITS observándose una mayor incidencia y prevalencia en poblaciones urbanas marginales donde existe también una elevada tasa de drogadicción y prostitución.

En un estudio hecho por el programa de las Naciones Unidas contra el Sida (Onusida), reporto que cada dos minutos se infecta una persona con el virus del Sida y 300 fallecen a diario por esa causa. Advirtió que la transmisión heterosexual va en aumento debido a la migración, el desabasto de medicamentos, el desconocimiento sobre la enfermedad y a que las leyes para prevenir la discriminación no se respetan. Detallo que la migración parece tener un efecto sobre la diseminación hacia zonas rurales y entre mujeres.

En algunos países como en España, es importante el análisis de los mecanismos de contagio de todos los casos declarados como el consumo de drogas por vía parenteral (UDVP) como el más frecuente, seguido por las prácticas homosexuales y la transmisión heterosexual. La característica de ser el país europeo con mayor incidencia en usuarios de drogas por vía parenteral confiere a la epidemiología de la infección unas características especiales con incremento de la transmisión heterosexual y vertical. Estudios realizados en este país en la población UDVP, se ha comprobado un 41 % de prevalencia de infección por el VIH. El riesgo de infección se encuentra entonces relacionado con el tiempo de empleo de la vía intravenosa.

Los casos pediátricos de este país también son frecuentes; es el segundo país europeo después de Rumanía y la transmisión se produce por vía vertical en el 83 % de los casos.

Visión mundial, señalo que hasta la fecha se tienen registrados 71 mil 526 casos de SIDA desde 1983 cuando se reporto por primera vez. De ellos 15.2% mujeres y 84.8% varones y el 2.5% son menores de 15 años de edad.

Manejo de las ITS.

Ante el gran número de patógenos que pueden ser adquiridos y/o transmitidos por vía sexual y debido a que con frecuencia ocurre la transmisión de varios agentes, se ha hecho un esfuerzo a nivel mundial para que se adopte un manejo de las ITS. Este manejo también se justifica en virtud de que muchos de los estudios de laboratorio necesarios para el diagnóstico correcto de los agentes que causan ITS no son fácilmente accesibles. En este manejo, el clínico diagnostica y trata al paciente en base a un conjunto de síntomas y hallazgos y no en un padecimiento específico.

Las ITS pueden ser clasificadas por su agente etiológico correspondiendo para cada etiología una variedad de presentaciones clínicas o bien por síndromes clínicos correspondiendo para cada síndrome una variedad de agentes causales

La importancia actual de las ITS, en particular de ITS ulcerativas radica en su capacidad de aumentar la transmitibilidad del VIH hasta en diez veces.

Virus y Células

Los virus son organismos microscópicos formados de una tira que puede ser de ácido desoxirribonucleico (ADN) o de ácido ribonucleico (ARN), y tienen una cubierta que funciona para fines prácticos como un medio de transporte para el virus mientras éste circula en la sangre y los fluidos del cuerpo.

En el núcleo de todas las células, ya sean animales o vegetales, se encuentra el ADN, y dentro de él un código genético. Al descifrar dicho código se obtiene la información necesaria para elaborar partículas indispensables para las funciones vitales de los sistemas biológicos de cada ser viviente. Los virus no pueden reproducirse por sí solos porque carecen de los elementos necesarios para elaborar nuevas partículas virales, por lo que necesitan de las células del cuerpo humano para utilizarlas como una especie de fábrica, y una vez utilizadas, las destruyen.

El punto de partida para elaborar una partícula nueva en una célula es el ADN. El código genético se descifra en el núcleo por medio de un decodificador que lee la información contenida en el ADN y luego la transcribe formando una tira de ARN. Esta información puede transportarse fuera del núcleo de la célula para finalmente traducirse e iniciar la fabricación de partículas nuevas.

Clasificación:

La familia de los retrovirus está constituida por virus RNA y, a su vez comprende tres subfamilias: Oncovirus, Espumavirus y Lentivirus.

Pertenecen a la primera subfamilia de Oncovirus:

- **El virus Linfotrofo de células T humanas Tipo I (HTLV-1) con papel etiológico en tumores malignos de células T (Leucemia de células T del adulto) que se observan de forma endémica en ciertas áreas y que pudiera estar relacionado con ciertas enfermedades degenerativas del SNC como la Paraparesia Espástica Tropical y la Esclerosis Múltiple.**
- **El Virus Linfotrofo de Células T Humanas Tipo II (HTLV-II) que ha sido aislado en pacientes con una variante de leucemia de células peludas.**

A la subfamilia de los Espumavirus pertenece el virus Sincitial Humano (VSH) que se ha relacionado con procesos tales como Tiroiditis Subaguda de Quervain, Hepatitis no A, no B y enfermedad de Kawasaki.

Finalmente a la familia de los lentivirus pertenecen entre otros el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo I y el Tipo II (VIH-1 y VIH-2); establece una relación compleja con el huésped de la cual se deriva la inmunopatogenia de la enfermedad. El VIH es un virus; fué identificado en 1,983;

Este es un virus linfotrofo que causa una enfermedad que consiste en un cuadro de severa inmunodeficiencia debido a la cual el individuo presenta infecciones por gérmenes oportunistas, neoplasias (Sarcoma de Kaposi, procesos linfoproliferativos), enfermedades del sistema nervioso, etc. Esto último es debido a que tiene además un marcado tropismo por las células del sistema nervioso donde se comporta como un virus lento.

El Sistema Inmune se ve Infectado por el VIH

Al analizar la historia natural de la infección por el VIH, comprobamos que tras la penetración en el individuo, el sistema inmune responde de forma aparentemente adecuada elaborando una respuesta inmune humoral y celular que no es capaz de parar la evolución de la infección;

Todos los virus necesitan células para reproducirse. El material genético de las células es el ADN (ácido deoxiribonucleico) EL ADN es el cocinero y gerente de la célula. Se pasa produciendo ingredientes o sustancias para controlar las funciones celulares.

Cuando un virus invade o infecta una célula, usa esa célula para producir copias del virus, por lo tanto podemos decir que los virus están incompletos. El VIH sólo tiene ARN (ácido ribonucleico) rodeado por una capa protectora, llamada cápside.

El ARN es el material genético del VIH. EL ARN contiene información necesaria que el virus necesita para hacer nuevos virus y para realizar otras funciones. Es como un menú de ingredientes para una receta de cocina. Pero una receta sin ingredientes no sirve de nada. Se podría decir que el ARN es como el conjunto de reglas que el virus obedece para vivir.

Los virus necesitan quien les produzca sus ingredientes para poder cocinar nuevos virus. El VIH necesita el ADN de los linfocitos CD4 para hacer más virus.

Cada tipo de virus se especializa en un tipo específico de células. El virus de la influenza o gripe se especializa en las células de las membranas mucosas de la nariz, garganta y pulmones.

El VIH se especializa en las células blancas de nuestro sistema inmunológico, mejor conocidas como células CD4. Estas células son las células T ayudantes y controlan la respuesta del sistema inmunológico a infecciones. El sistema inmunológico nos protege de las enfermedades.

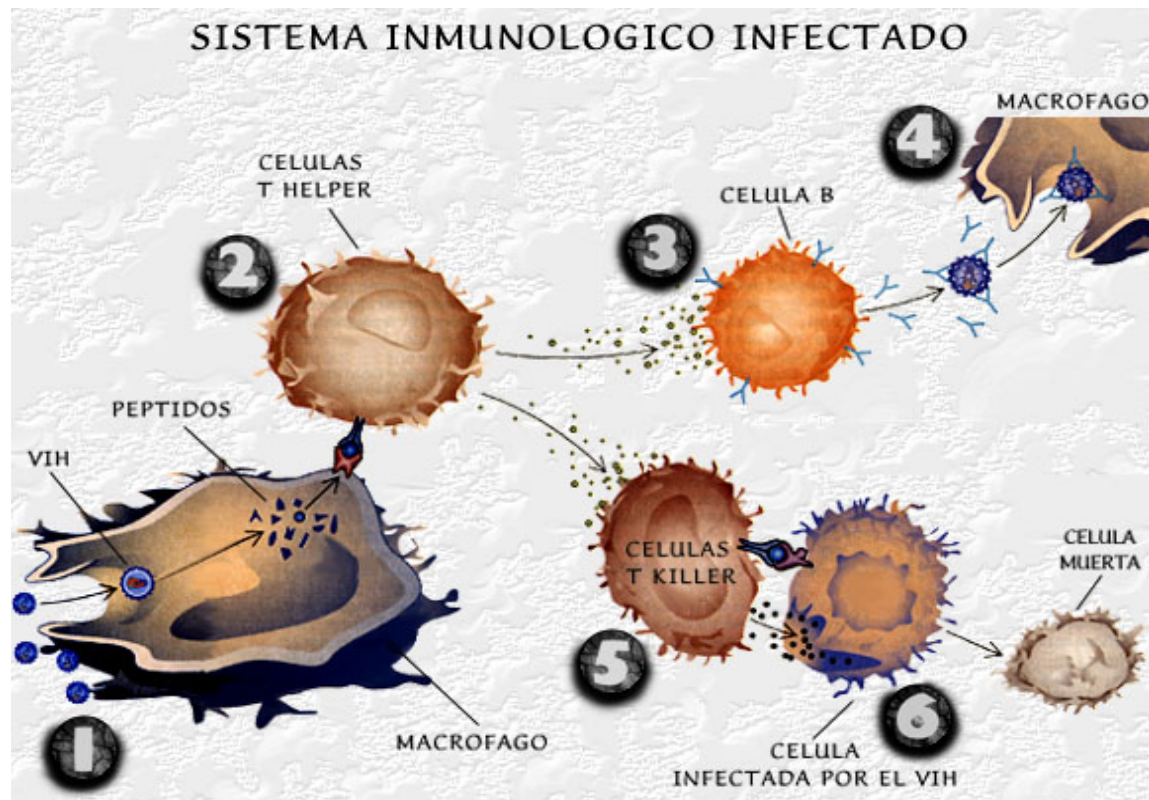
Como el Sistema Inmunológico te Protege de las Enfermedades

El sistema inmunológico es una red muy compleja de células y sustancias químicas. Su función es protegernos de microorganismos y sustancias que producen enfermedades. Las células del sistema inmunológico son capaces de reconocer y destruir microorganismos. Para funcionar correctamente, el sistema inmunológico debe coordinar muchos tipos distintos de células y centenares de sustancias químicas.

El sistema inmunológico puede responder de diversas maneras para atacar a los organismos invasores. Una de estas reacciones está coordinada por las células T ayudantes (también conocidas como células CD4) las cuales actúan como un director de orquesta. Las células T informan a las demás células de lo que deben hacer. A medida que el VIH mata a las células T, que son tan importantes, la capacidad del cuerpo para luchar contra otras infecciones disminuye. Si la célula coordinadora del proceso (la célula T) no funciona, las demás células tampoco pueden funcionar, dejando al cuerpo sin defensas ante el ataque de infecciones oportunistas.

Las Células T Coordinan Normalmente una Reacción Inmunológica:

Debe tenerse presente que estamos hablando de tan solo una de las muchas reacciones inmunológicas que suceden. Cualquier agente infeccioso que ingresa en el organismo huésped, termina llegando al sistema linfático.



Esto puede suceder rápidamente después de la infección, o no suceder hasta que el invasor empiece a reproducirse. Dentro de uno de los nódulos linfáticos, el virus se topa con un macrófago (literalmente: "gran comelón"). El macrófago ingiere al invasor, lo desmenuza y muestra los antígenos del virus en la superficie para que las demás células inmunológicas puedan detectar esa información.

Los antígenos son proteínas **específicas** de cada microorganismo en particular. Los antígenos sirven como carnet de identidad que permite a nuestro sistema inmunológico reconocer organismos invasores para destruirlos. Después de mostrar los antígenos del virus, el macrófago emite un mensaje a la célula T ayudante para que detecte y reconozca los antígenos

Este mensaje activa las células T e inicia la reacción inmunológica. La célula T, después de haber reconocido a los antígenos, llama a las células B para que vengan y detecten los antígenos en la superficie del macrófago. La célula B, ahora activada, va a fabricar millones de **anticuerpos**. El anticuerpo es una proteína cuya función es la de unirse con un antígeno. Cada anticuerpo es único y posee características específicas que le permiten unirse con un antígeno en particular. Por ejemplo, un anticuerpo de viruela va a unirse con un virus de viruela y con ningún otro. Fabricamos anticuerpos en grandes cantidades porque nuestros macrófagos no son suficientes para atacar las concentraciones altas de organismos invasores. De esa manera, los anticuerpos serán más numerosos que los invasores y así podrán eliminarlos.

Los Anticuerpos se Unen a los Invasores

La forma del anticuerpo enboga perfectamente en el antígeno (como una llave en una cerradura). Así, cuando un anticuerpo encuentra un antígeno, lo coge sin soltarlo. Una vez que el anticuerpo ha atrapado a un invasor, emite una señal que dice "Cómeme a mí y a mi presa". Un macrófago recibirá este mensaje y vendrá a comerse el complejo anticuerpo-virus y así eliminará al invasor del cuerpo.

En tanto que este proceso continúa, los agentes infecciosos serán cada vez menos y necesitaremos detener la batalla. Pero todas las células estarán activadas todavía, y el sistema inmunológico necesitará desactivarlas. Para hacer esto, otro tipo de célula T, la célula T supresora (Ts), emitirá una señal que desactivará a las demás células. Si no existiera la célula T supresora, el sistema continuaría luchando contra una enfermedad que ya no existe (y al final acabaría luchando contra nuestras propias células).

Con el VIH este Proceso no Funciona bien.

Al principio, los macrófagos reconocen al VIH, las células T ayudantes empiezan la reacción, y las células B fabrican anticuerpos. Sin embargo, aunque son eficaces inicialmente, los anticuerpos no eliminan la infección. Aunque un poco del VIH puede ser eliminado, la mayor parte del virus va a infectar a las células T ayudantes, las mismísimas células que deberían coordinar la lucha en contra del virus. Las células T infectadas se convierten en fábricas del virus, las cuales, una vez activadas, fabricarán más virus en vez de ayudar la fabricación de anticuerpos en contra del virus.

Además de células T, el VIH puede infectar otras células (macrófagos, células B, monocitos) y cruzar la barrera sangre-cerebro e infectar las células del sistema nervioso. La mayoría de las células inmunológicas no pueden cruzar esta barrera, que protege el cerebro y la espina dorsal, de forma que el VIH puede esconderse donde el sistema inmunológico no pueda seguirlo.

El sistema inmunológico es muy complejo, y muchos de sus procesos están todavía por descubrirse. Esta breve explicación de la reacción inmunológica coordinada por las células T te ayudará a entender cuestiones relacionadas a los tratamiento y seguimiento clínico. Algunas de las pruebas practicadas en los pacientes infectados con VIH demuestran el nivel de funcionamiento del sistema inmunológico. El seguimiento y monitoreo tempranos son importantísimos en el tratamiento del VIH.

Infección de Reservorios

Se ha demostrado que además de linfocitos, el VIH puede infectar otros tipos celulares en sistema nervioso central (SNC). Debido a la baja permeabilidad de la barrera hematoencefálica a determinados fármacos y el carácter de "zona inmunológicamente restringida" del SNC, éste podría constituir un reservorio de gran importancia en cuanto a replicación viral y generación de variantes resistentes a fármacos.

El VIH y las Células CD4

La estructura del VIH es parecida a la de otros virus. El VIH, como los demás virus, tiene proteínas específicas particulares que se llaman antígenos. Estos antígenos cumplen varias funciones en la reproducción de un virus. En el caso del VIH, dos antígenos, el gp120 y el gp41, permiten al virus conectarse a las células T e infectarlas. Estos antígenos se encuentran en la superficie del virus.

El VIH está formado por una tira doble de ARN y su cubierta la conforman elementos denominados glucoproteínas que por su forma tienen gran afinidad por una estructura de la cubierta de los linfocitos CD4, llamada receptor. Existen varias glicoproteínas en la cubierta del VIH, las más importantes son la glicoproteína 120, 160 y 41; la glucoproteína que se pega al receptor de los linfocitos CD4 es la 120. Los linfocitos son un grupo de glóbulos blancos que se encargan de la defensa del organismo contra algunos gérmenes como los denominados "oportunistas"

El virus, a través de la glicoproteína gp120, se une al receptor CD4 que se encuentra en la superficie de varias células humanas como células B, monocitos y otras pero muy especialmente en determinados linfocitos y en macrófagos. Las células T son el blanco principal del VIH en la sangre y actúan como el anfitrión que el virus necesita para reproducirse. mientras que el papel de los macrófagos en la multiplicación del virus no se conoce muy bien, se sabe que suponen un excelente transporte del virus para llegar a otras estructuras y muy concretamente al sistema nervioso central.

Glicoproteína gp120 y Receptor CD4

El conocimiento del ciclo vital del virus se ha ido perfeccionando últimamente; el receptor CD4 es una proteína en la superficie de la célula T.

El antígeno gp120 del virus es la imagen idéntica del CD4. Cuando un VIH choca con una célula T, el gp120 del virus se conecta al receptor CD4 de la célula T; por eso, el CD4 se llama punto receptor del VIH.

Para invadir una célula CD4, el VIH necesita adherirse o encajarse en ella. Este proceso se conoce como fusión. Para eso usa dos receptores: el receptor CD4 y su co-receptor. Las células CD4 se conocen de esa manera porque tienen el receptor CD4. Estos receptores son como unos candados. El VIH en su cubierta tiene unas proteínas que son afines con el receptor CD4. Estas proteínas funcionan como llaves que encajan en los receptores. Las llaves del VIH son específicas para los receptores de las CD4, no encajan en otras células del cuerpo.

Con sus llaves el VIH puede abrir los candados de la CD4 e invadir la célula. El VIH deposita en la célula su ARN (su menú de ingredientes) además de sus enzimas o ayudantes. Estas enzimas son la integrasa, la transcriptasa reversa y la proteasa.

La adsorción del virus. Resulta fundamental para la infección y explica porque no todas las células son susceptibles, y sobre todo porque es el hombre el huésped del virus. Una vez producida esta fase de adhesión que depende de la gp120 y muy especialmente del anillo V3, se produce un cambio a distancia que afecta a la proteína transmembrana gp41 que cambia en su disposición espacial proporcionando la fusión que permitirá la

penetración del contenido viral en la célula; por lo tanto se produce fusión por Intermedio de la molécula gp41.

Cuando el VIH logra conectarse a la célula T, una vez adherido, el VIH se deshace de la cubierta proteica de la cápside para poder ingresar al linfocito; una vez dentro de la célula, el siguiente paso es inyectar su núcleo en la célula. Este núcleo del virus contiene el ARN del virus y la transcriptasa inversa.

Retrotranscriptasa, DNA Polimerasa o Transcriptasa Inversa

La célula T posee un núcleo que contiene material genético en forma de ADN (ácido desoxirribonucleico) que contiene toda la información necesaria para el funcionamiento de la célula. La diferencia entre el ARN y el ADN es que el primero es un solo hilo de material genético y el segundo es un hilo doble. Esta diferencia es importantísima en el proceso de infección de la célula T por el VIH.

Para infectar a la célula T completamente, el ARN del virus debe entrar al núcleo de la célula (donde puede cambiar las reglas de la célula T y convertirla en una fábrica del virus). Pero, para que esto pase, debe tener lugar antes una transformación importante. Lo primero que hace después de infectar la célula es traducir su ARN a una forma que el ADN de la célula pueda entender, cambiando su forma de un solo hilo o hélice a una doble hélice. El ADN tiene dos hélices. El VIH logra esta transformación usando una enzima o ayudante llamada transcriptasa reversa. El ARN transformado se conoce como ADN-VIH. El proceso es conocido como transcripción reversa.

Una característica fundamental del VIH es la de poseer una retrotranscriptasa, DNA polimerasa o transcriptasa inversa (que significa "escribir al revés"); quien una vez en la célula, es capaz de transformar el RNA del virus en DNA proviral, fundamental para la reproducción del virus dentro de la célula T.

La transcriptasa inversa, actúa como una especie de decodificador. Una vez en el interior de éste, aunque sin entrar todavía al núcleo, el ARN se transcribe a ADN en un primer paso que se llama transcripción inversa. El ADN viral está entonces listo para entrar al núcleo de la célula donde se combina con el ADN de la célula que ha invadido; a partir de este momento la célula abandona sus funciones habituales para dedicarse a la producción de partículas virales.

Normalmente, el núcleo de la célula T se comunica con las demás partes de la célula usando su ADN y convirtiéndolo en ARN y mandándolo fuera del núcleo. (En todas nuestras células el ARN actúa como mensajero entre el núcleo y el resto de la célula. El ADN fabrica ARN y lo manda fuera a llevar órdenes.) El pasaporte del material genético para salir del núcleo es convertirse en ARN de un solo hilo. De igual modo, para entrar, el pasaporte es convertirse en ADN de doble hilo.

El ARN del virus debe convertirse en ADN para poder llegar al núcleo. La transcriptasa inversa permite al ARN tomar material de la célula y escribir al revés un doble hilo de ADN.

Integración

La meta del VIH es infiltrar su menú de ingredientes al cocinero ADN, para que éste produzca más VIH. Para lograrlo, deberá integrar su ADN-VIH a la lista de ingredientes del cocinero. Pero el cocinero o ADN está protegido en el núcleo de la célula. El núcleo es como la cocina de la célula donde el ADN produce sustancias que nos ayudan a combatir enfermedades. Para entrar al núcleo e integrar su ADN-VIH al ADN cocinero, el VIH usa otra enzima conocida como integrasa.

El ADN del virus, ya transformado, se introducirá en el núcleo de la célula T y se aunarà al material genético de la célula T (un proceso similar a un "virus" en el programa de una computadora) A partir de entonces, si la

célula T es activada, no funcionará como es debido, sino como una fábrica de nuevos virus.

En esta etapa, pueden pasar varias cosas. Este virus nuevo (el "provirus") puede permanecer inactivo por mucho tiempo sin empezar a fabricar más virus. O bien, puede dividirse en dos provirus (mitosis). O bien, si es activado, el provirus puede fabricar más virus que van a salir de la célula, llegando a destruirla.

Transcripción

El nuevo ADN celular (cocinero) tiene ahora pedazos del VIH en su lista de ingredientes, por lo que el ADN combinado ya con información del virus se transcribe nuevamente a ARN dentro del núcleo usando una de sus enzimas celulares para producir ARN-VIH y otras hélices sencillas de ARN conocidas como ARN mensajero (mARN), necesarias para producir nuevos virus de VIH. En esencia, el cocinero es controlado por el VIH; el VIH es el nuevo gerente. Su función ya no es protegernos si no producir más VIH. Este proceso de producir hélices sencillas partiendo del material genético de hélices dobles es conocido como transcripción; sin embargo, el producir hélices dobles de hélices sencillas se conoce como transcripción reversa o inversa).

La información sale al resto de la célula donde se inicia la fabricación de partículas virales, incluyendo tanto ARN nuevo como partículas de la cubierta que posteriormente se ensamblan como si fueran automóviles en esta microfábrica. Al salir del núcleo las tiras de ARN que se forman son muy largas y no funcionan bien, por lo que deben ser cortadas en tiras más pequeñas antes de ensamblarse; este corte lo efectúa una enzima llamada proteasa del VIH. El virus completo se ensambla aún dentro de la célula y cuando es liberado ocasiona la ruptura de la superficie de la célula que finalmente producirá la muerte del linfocito. Fuera del linfocito, el VIH aún debe madurar antes de infectar nuevos linfocitos.

Traducción

Las enzimas de la célula CD4 de manera natural expulsan o sacan las hélices de mARN y ARN-VIH de núcleo celular. Ya afuera del núcleo, el VIH usa el mecanismo natural de la célula para crear proteínas, y el menú de ingredientes en el mARN para producir piezas del virus como las proteínas que formarán su cubierta e interior y las enzimas ayudantes que formarán nuevos virus.

Maduración, Ensamblaje y Brote

Las proteínas básicas del VIH producidas durante el proceso de traducción todavía no forman un virus. Para eso el VIH tiene que dividir el mARN en pequeñas piezas o proteínas para hacerlo útil. Esto se logra con la ayuda de una enzima del VIH conocida como proteasa.

Las largas cadenas de proteínas emigran hacia la membrana o corteza de la célula y comienzan a reensamblarse, creando un virus de VIH inmaduro. Este VIH inmaduro brota de la célula y se lleva parte de la membrana celular. Esto daña la célula CD4 y eventualmente causa que muera después de haber creado muchas copias del VIH.

Este nuevo virus es totalmente funcional. El VIH busca una nueva célula CD4, la invade y el ciclo comienza de nuevo.

El tiempo aproximado que tarda un VIH desde que se introduce al linfocito hasta que se reproduce, madura e infecta a un nuevo linfocito, es de 2.6 días.

El Contacto Sexual Como Vía de Transmisión

La concentración de un virus tanto en el sémen como en las secreciones vaginales, se encuentra en general en relación con las fases de la infección antes mencionadas y por lo tanto con la concentración

en sangre. En un caso como en el otro, la infectividad parece estar ligada a la presencia de células infectadas más que a la presencia de virus libres en el líquido biológico; esto explicaría la razón por el que la transmisión de la infección es más eficaz en los individuos con enfermedades venéreas concomitantes en los que la presencia de células sería mayor, igualmente; ésta sería una de las explicaciones de la mayor eficacia de la transmisión heterosexual del SIDA en países del tercer mundo en los que encontramos mayor presencia concomitante de otras infecciones venéreas.

En lo que se refiere a la inseminación artificial, la infección a la mujer se ha producido cuando no se habían separado los espermatozoides del resto de las células, por otra parte es infrecuente, que las relaciones sexuales oral-genitales causen la infección.

El uso de preservativos ha demostrado ser un sistema de barrera muy eficaz para evitar la transmisión del virus, tanto en investigaciones de laboratorio como en estudios epidemiológicos. Sin embargo, el empleo de productos espermicidas para la inactivación del VIH no se ha probado de utilidad.

Vía Vertical Madre-Hijo

La transmisión por esta vía es muy variable y puede llegar a ser hasta del 60 por 100 (media del 15-30 por 100) aunque esta variabilidad expresa probablemente la variabilidad de la población estudiada. En España esta cifra es del 25,6 por 100.

Como se ha estudiado con anterioridad, es la cantidad de virus y probablemente su virulencia los factores que intervienen en la eficacia de la transmisión. Si el estudio epidemiológico se realiza en un colectivo con alto porcentaje de madres en periodo sintomático de la enfermedad, obtendremos unos valores altos de transmisión. Se ha comprobado que las mujeres con antígeno p24 en sangre, son un número de células CD4 inferior a 700/mm³ ó con una relación CD4 / CD8 inferior a 0,6 serán más proclives a transmitir la infección a los recién nacidos. Recientemente se han obtenido resultados muy interesantes con el tratamiento con zidovudina de la madre gestante que disminuirá el riesgo de transmisión al feto.

Los anticuerpos del tipo IgG de la madre atraviesan la placenta y son probablemente responsables de cierta protección.

El momento de la transmisión ha sido investigada y se calculaba que aproximadamente la mitad de los recién nacidos se infectan durante el embarazo y la otra mitad durante el parto o más raramente a través de la leche materna. La nutrición por leche materna incrementa el riesgo de transmisión de la infección. No se ha encontrado diferencia significativa en la transmisión del virus cuando el parto se realiza a través de cesárea por lo que no se recomienda esta intervención.

En la gran mayoría de los casos, los niños desarrollan al cabo de pocos años sintomatología de SIDA, no obstante en algunas ocasiones y por causas no conocidas se ha encontrado aclaración del virus al cabo de pocos meses; las posibilidades que se exploran son: Se trata de una característica específica del virus en particular. Se trata de una especial situación inmune del recién nacido; esta posibilidad resultaría sorprendente dada la inmadurez del sistema inmune. La presencia simultánea en el recién nacido del antígeno viral y de los anticuerpos IgG maternos podría explicar la inmunogenicidad sin la infección.

En cualquier caso, no cabe duda del enorme interés de estos hallazgos que indican la posibilidad de recuperarse de una infección por el VIH y que podrían servir para evitar la transmisión vertical y para la obtención de una vacuna eficaz.

Presencia del Virus en otros Humores

El VIH ha sido detectado en otros humores tales como la saliva, orina, sudor, etc; sin embargo la rareza de su presencia y la baja concentración viral en el caso de que se encuentre, hacen muy importante su participación en la epidemiología de la infección. Otros casos como la presencia en altas concentraciones del virus en el líquido cefalorraquídeo, tampoco tienen trascendencia epidemiológica por no tratarse de una fuente de contagio.

Un caso aparte sería la leche materna, especialmente en el caso de que la madre haya sido infectada muy recientemente (alta carga viral y ausencia total de anticuerpos bloqueantes frente al virus). Este problema es especialmente dramático en los países del Tercer Mundo en los que no existe alternativa a la leche materna para la nutrición del recién nacido.

Riesgo Ocupacional de los Sanitarios

El centro para el control de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos, obtenía resultados de más de 100,000 personas con SIDA y datos de su ocupación; en el 4,8 % de los casos se trataba de trabajadores sanitarios y en tres casos (menos del 1 %) los trabajadores seroconvirtieron (desarrollaron anticuerpos específicos frente al virus tras la exposición).

De un total de 28 trabajadores sanitarios que han seroconvertido en USA tras la exposición al virus, en la mayoría de los casos se trataba de trabajadores de laboratorio, lo que indica que el manejo de sangre o suero presenta un riesgo indudable que conviene tener presente. A partir de estos datos se dispone de cifras de riesgo de adquirir la infección tras la exposición percutánea (pinchazo, corte con bisturí, etc) que es aproximadamente del 0,3 % (es decir tres individuos de cada mil que sufren el accidente desarrollarían la infección), aunque estos datos deben manejarse con precaución ya que depende de muchos factores (tipo de accidente, cantidad de sangre inoculada, profundidad del pinchazo, momento de la evolución clínica del paciente con, o que conlleva de concentración viral en la sangre, etc)

Los productos más utilizados para la inactivación del VIH son la solución de hipoclorito sódico al 0,5-1 % y el glutaraldehído al 2 %. El virus es igualmente sensible al calor.

Mecanismo de Inmunosupresión y Destrucción Linfocitaria

La destrucción de los linfocitos CD4 representa el acontecimiento más grave de la infección por el VIH. Esta destrucción es en gran medida una consecuencia directa de la replicación viral debido a que algunas proteínas del virus son extremadamente tóxicas para la célula. Sin embargo, algunos trabajos han demostrado que además de esta destrucción "directa" por la infección viral, en determinadas condiciones el VIH podría también destruir células no infectadas porque algunas de sus proteínas son también "tóxicas" cuando interaccionan con los receptores de los linfocitos desde el exterior de la célula. Por otra parte, datos recientes demuestran que el VIH bloquea el proceso de "regeneración" o síntesis de nuevos linfocitos CD4 impidiendo así la reconstrucción del sistema inmunológico.

Cuanto más estudiamos los mecanismos de destrucción linfocitarios encontramos que el VIH es un virus especialmente capaz de destruir y bloquear la respuesta inmunológica, lo que impide por una parte que el sistema inmune pueda eliminar el virus del organismo y por otra que este sistema inmunosuprimido no sea capaz de luchar frente a otro tipo de infecciones.

Historia Natural de la Enfermedad

La historia natural de la enfermedad comprende tres etapas: 1. Primoinfección; 2. Fase asintomática prolongada de duración variable entre 8 y 12 años y 3. Fase de inmunodeficiencia instaurada en la cual aparecen todas las complicaciones infecciosas, tumorales, etc

Ciclo de Infección del VIH

En la transmisión por vía sexual las primeras células diana del virus son las células presentadoras de antígeno y los linfocitos de la submucosa rectal y vaginal. En este microambiente se producen fenómenos de activación linfocitaria y presentación antigénica que facilitan enormemente la infección viral. Sin embargo, a nivel de las células epiteliales de la mucosa se producen también factores supresores y en concreto una quimiocina denominada SDF-1 que bloquea parcialmente la infección por el VIH. Una vez que se produce esta infección de la "primera estación" en la submucosa, la diseminación viral es inmediata y explosiva. En apenas 72 horas se detecta ya un gran número de linfocitos infectados en todos los ganglios linfáticos del organismo en niveles similares a los observados en la fase crónica de la infección. Se establece de esta manera muy rápidamente una infección crónica en la que el virus se acantona principalmente en los órganos linfoides.

Los órganos linfoides representan el gran reservorio donde se producen los fenómenos de infección y propagación del VIH. En el estudio de los ganglios linfáticos se observa una enorme cantidad de virus fuera de las células, que se disponen alrededor de las células dendríticas, en estrecho contacto con linfocitos a los que infectan. Una pequeña proporción de los linfocitos infectados replican activamente el virus y son los responsables de la ingente producción de viriones observada en el paciente infectado.

Los modelos matemáticos estiman que diariamente se producen en un sujeto infectado entre mil y diez mil millones de partículas virales y millones de linfocitos CD4 son destruidos, lo que demuestra que el VIH presenta una cinética de replicación extremadamente agresiva. Los virus generados infectan a su vez linfocitos activados, especialmente aquellos que se encuentran en estadio de división para "regenerar" los linfocitos destruidos.

Simultáneamente a este compartimento activo desde el punto de vista de producción de virus, existe un compartimento linfocitario mayoritario en el que el virus permanece "dormido", en un estado de latencia absoluta, sin que se conozca con precisión la cinética de transición de estas células latentes al estado de replicación activa. Este compartimento de linfocitos latentemente infectados representa un mecanismo de persistencia muy importante y un enorme obstáculo para conseguir la erradicación del VIH ya que estas células no son reconocidas como infectadas por el sistema inmune y escapan a su acción.

Estrategia de Adaptación del VIH

La estrategia de adaptación del VIH al entorno celular de los linfocitos CD4 se basa en que la replicación viral depende de factores celulares que son inducidos sólo cuando la célula es activada. De esta manera, el linfocito CD4 representa un doble nicho ecológico en el ciclo biológico del VIH: en estado de reposo celular permite la latencia viral al carecer de los factores necesarios para permitir la replicación del VIH; por el contrario, la activación celular induce en el linfocito CD4 las proteínas necesarias para iniciar la replicación del VIH transformándose así en una célula altamente permisiva que produce decenas de miles de partículas virales. Este fenómeno de reactivación a partir del estado de latencia proviral es extraordinariamente rápido y agresivo y se ha estimado que tras la activación linfocitaria, en dos horas se produce la síntesis de todas las proteínas virales en la célula, detectándose viriones viables fuera de la célula entre 4 y 6 horas después de la reacción.

El virus puede estar libre en el plasma y secreciones pero se halla en cantidades abundantes dentro de las células, de ahí que los productos que contengan células (sangre) sean muy contagiantes.

El riesgo de adquisición también depende del número de receptores CD4 que exista en la superficie de contacto entre el virus y el organismo. Estos existen en grandes cantidades en las úlceras genitales, y el camino que sigue el virus a través de vasos linfáticos, acaba en las células dendríticas foliculares. Estas úlceras se pueden producir en relación a una infección por *Chlamydia* spp. Herpes simple ó *Neisseria gonorrhoeae*. También se ha sugerido que en áreas donde la transmisión heterosexual es muy prevalente, las infecciones por *Treponema* o *Haemophilus ducrey* tienen un papel muy importante en facilitar la adquisición de infección por VIH. Estos dos microorganismos producen en fase aguda de infección, aparición de gran

número de linfocitos y células mononucleadas CD4⁺ en las lesiones.

La transmisión de la infección se encuentra en relación con dos importantes aspectos: La concentración de partículas víricas en líquidos biológicos y la virulencia del patógeno; si bien se ha establecido con claridad la importancia del primer factor (a mayor concentración viral es más probable la infección), el segundo factor necesita ulteriores confirmaciones. Las vías principales de transmisión del virus son bien conocidas: La sangre y sus productos; el contacto sexual y la vía vertical madre –Hijo.

Sangre y sus Productos como Vía de Transmisión

La concentración del virus en la sangre de los individuos infectados es muy variable, aunque parece claro que en todos los estadios de la infección podemos encontrar virus libres en el suero.

Durante la Primoinfección (fase aguda) encontraremos una carga viral evidente que va disminuyendo, probablemente debido a una respuesta inmune del huésped (respuesta inmune que no es suficiente para eliminar al virus). Posteriormente y tras un periodo de latencia más o menos largo, aparece un periodo sintomático en el que la carga viral vuelve otra vez a ser muy elevada; por lo tanto desde un punto de vista del contagio los periodos de mayor riesgo serían el agudo y el sintomático.

El análisis sistemático de todas las donaciones de sangre, ha hecho disminuir de forma espectacular la transmisión de la infección a través de transfusiones aunque se siguen observando en algunos casos de negligencia. La transmisión a través de productos sanguíneos se ha producido especialmente en el caso de hemofílicos que reciben sangre o factores de coagulación (factor VIII y factor IX) no tratados por calor. En este caso se trata de virus libre ya que estas preparaciones estaban desprovistas de células. En la actualidad el calentamiento de estos productos a temperaturas superiores a los 60°C, evita la infección.

En estos momentos y de forma muy especial, en nuestro país, el compartir agujas y jeringuillas en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) es el mecanismo fundamental de transmisión de la infección. Ciertamente no se puede uno imaginar un mecanismo más eficiente que utilizar la misma jeringuilla y aguja en una población de individuos con elevada incidencia de infección.

La educación sanitaria, el apoyo de la familia y la sociedad es imprescindible para evitar y tratar la infección.

Aspectos clínicos de la infección

El virus de la inmunodeficiencia humana es el virus más estudiado a lo largo de la historia reciente; existen gran número de aportaciones que han podido precisar de una forma exhaustiva sus características genéticas y gran parte de sus proteínas constituyentes más importantes. Existe aceptación general sobre el hecho de que el VIH tiene un papel fundamental en el inicio, propagación y relación primaria con el desarrollo del proceso patogénico que acaba condicionando el descenso en número de linfocitos CD4 y que, en definitiva acaba en lo que conocemos como síndrome de inmunodeficiencia humano.

El riesgo de adquisición de la infección depende de diversos factores; el virus puede estar libre en diversa cuantía en el plasma o en secreciones pero se halla en cantidades abundantes dentro de las células, de ahí que los productos que las contienen (sangre, secreciones genitales) sean los mas contagiantes.

Desde el punto de vista de evolución de actividad virológica/clínica, la enfermedad consta de diversas fases:

- Una fase aguda en la cual la viremia es elevada; a continuación tiene lugar el atropamiento de viriones por las células dendríticas foliculares (CDF) en los ganglios linfáticos donde tiene lugar la expresión del virus y la viremia es escasa.
- Una fase intermedia muy prolongada en el tiempo con viremia escasa.
- Fase final en la cual tiene lugar la destrucción del sistema inmune y de la estructura normal del ganglio linfático; en ella se detecta de nuevo un importante incremento de la viremia.

Rapidez en el establecimiento de la infección

El establecimiento de la infección por el VIH después de su inoculación en el organismo por vía sexual es un proceso muy rápido. Esta rapidez de instauración de estos reservorios, antes de que la respuesta inmune específica se desencadene es un obstáculo mayor para el control de la replicación viral ya que el virus se establecerá en los linfocitos infectados en los que "persistirá" a pesar de una respuesta inmune específica.

Fase aguda de la infección

Tras la primera interacción del virus con el organismo y el desarrollo de la respuesta inmune, la viremia cae en forma rápida y marcada pero esta inmunidad generada es ineficaz y se muestra inadecuada para suprimir la replicación viral en forma completa ya que la expresión del virus persiste en los ganglios linfáticos aun cuando como se ha dicho, la viremia es escasa o indetectable en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP), por ello aunque no exista síndrome clínico detectable, los acontecimientos probablemente son similares o idénticos

Es llamativo como punto fundamental, que si bien, se han detectado virus en células mononucleadas, la carga viral medida en CMSP es porcentualmente más bien baja durante el tiempo en que el paciente permanece asintomático, en el que sus linfocitos CD4 se van deteriorando progresivamente. Sin embargo la carga viral en el tejido linfático es mucho más intensa que en CMSP y de hecho puede llegar a ser muy elevada.

Debemos pues considerar la existencia de mecanismos adicionales de inmuno disregulación importantes asociados a la infección por VIH.

Si bien la infección primaria de la infección por VIH es en la mayor parte de casos, asintomática, otros pacientes desarrollan signos de enfermedad. Aunque no está claramente demostrado parece probable que tenga importancia en este sentido la cuantía del inóculo, el perfil de virulencia de la cepa o cepas de VIH infectantes y/o las características propias del sistema inmune del paciente.

Tras la adquisición el virus se disemina por todo el organismo; generalmente en los casos sintomáticos, a las 2 a 6 semanas del contagio, tiene lugar un síndrome mononucleósido inespecífico o un síndrome neurológico como expresión de la diseminación del virus al sistema nervioso. La sintomatología es autolimitada y cede espontáneamente en unas semanas coincidiendo con el desarrollo de la respuesta humoral (aparición de anticuerpos específicos). Se ha sugerido que los pacientes con infección primaria sintomática, podrían tener una más rápida evolución a formas avanzadas de la enfermedad.

El rasgo fundamental del conjunto de síntomas que pueden aparecer es la inespecificidad; suele tratarse de un cuadro febril con sudoración, astenia, mialgias, cefalea y alteraciones gastrointestinales. Es frecuente que el paciente experimente dolor faríngeo espontáneo o con la deglución; en algunas ocasiones se detecta la existencia de úlceras en mucosa oral.

Aunque la incidencia es difícil de establecer, en los casos sintomáticos no es infrecuente el desarrollo de un síndrome mononucleósido. Un 50 a 75 % de los pacientes desarrolla rash cutáneo generalmente macular que afecta el tronco y tiende a extenderse a extremidades y cede en aproximadamente una

semana, en raras ocasiones se sigue de descamación en palmas y plantas.

En un 75 % de los casos de infección primaria se detecta linfadenopatía generalizada y no es infrecuente el desarrollo de esplenomegalia y hepatomegalia; el paciente puede desarrollar hepatitis aguda transitoria con variables incrementos de transaminasas que revierten en pocas semanas.

Se han descrito diversos cuadros neurológicos asociados a la infección primaria, los más descritos son meningitis aséptica o meningoencefalitis, parálisis facial, mielitis aguda o neuropatía periférica sensitivo motora. Rara vez el paciente desarrolla encefalopatía aguda que cursa con alteraciones de carácter, convulsiones, disfunción vesical y cuadro confusional.

Es fundamental indicar que en esta fase existe una inmunodeficiencia transitoria y de forma aislada se han descrito casos de candidiasis esofágica o infecciones agudas añadidas por citomegalovirus.

Desde el punto de vista virológico, esta fase se caracteriza por una intensa viremia detectable en plasma y CMSP. El virus también se puede detectar a partir de líquido cefalorraquídeo. Es constante la presencia del antígeno p24 en suero. A medida que se desarrolla la respuesta inmune y aparecen anticuerpos frente al VIH, la viremia decae y el cuadro clínico tiende a remitir pasadas tres a seis semanas.

Periodo de latencia

En el denominado periodo de latencia, la enfermedad se desarrolla a lo largo de años. En la gran mayoría de los pacientes tiene lugar un deterioro lentamente progresivo de la inmunidad que se manifiesta fundamentalmente en forma de descenso de linfocitos CD4 . en realidad aunque un paciente siempre tiene muchas más células infectadas que no expresan de forma detectable RNAm o proteínas virales, que células en las cuales se detecte expresión viral, nunca hay realmente un estado de completa latencia virológica (medida como ausencia de expresión viral).

El descenso en las cifras de linfocitos CD4 tiene lugar aunque no existan grandes incrementos en plasma de concentración de virus. La multiplicación de virus en ganglios junto al conjunto de eventos inmunológicos que se producen en relación directa o indirecta con el virus, claramente inciden en el descenso en número y función de linfocitos CD4 en este periodo de latencia.

La linfadenopatía masiva traduce un vigoroso intento por parte del organismo de desarrollar una respuesta inmune en el tejido linfático, adecuada frente al virus pero que de hecho, resulta ineficaz en su fin último de frenar el proceso. La enfermedad es función de la interacción de dos grupos de factores: el tipo de comportamiento del sistema inmune de la persona infectada (regulado y controlado genéticamente) y factores del propio virus que son característicos de la propia especie o mejor decir cuasiespecies de virus que infectan al paciente.

En este sentido, se conoce la existencia de diversas cuasiespecies (formas muy similares de VIH pero con diferencias genómicas más o menos puntuales que tienen la capacidad de adaptarse a diferentes situaciones biológicas de forma diferente; eso permite al virus evitar determinados mecanismos defensivos (específicos o inespecíficos) normales del organismo.

Otro hecho que parece fundamental es la interacción de la proteína gp 120 del virus con las células del sistema inmune. Esta proteína que constituye la envoltura externa del virus y le permite fijarse al receptor CD4 (principal receptor de la célula T helper) existente en la superficie del linfocitos, monocitos, macrófagos y otros tipos celulares.

La función normal de la proteína CD4, es estabilizar el receptor de la célula T durante el momento del

reconocimiento del antígeno presentado por el monocito. Esta proteína existe en menor cantidad en otras células del organismo como las células progenitoras de la médula ósea (este es un hecho fundamental) y en las células dendríticas foliculares de ganglios linfáticos donde es muy abundante.

Una vez que se ha producido DNA proviral, se puede seguir la síntesis de proteínas de VIH y la formación de nuevos virus infecciosos, o bien se puede integrar en el DNA de células infectadas y permanecer silente y latente durante prolongados periodos de tiempo. Probablemente en la misma puerta de entrada y con ayuda de una integrasa, el DNA proviral, se integra en el núcleo de las células como un provirus. A partir de ahí tiene lugar la replicación y el desarrollo de nuevos viriones que se dirigen a los ganglios linfáticos y a la circulación general detectándose una intensa viremia y altas tasas de antígeno p24. Los macrófagos podrían contribuir a este fenómeno y tras fagocitar directamente al virus, diseminar la infección por el organismo.

En esta fase se detecta también un importante ascenso en el número de linfocitos CD8 y linfadenopatía y el paciente puede o no desarrollar síntomas de enfermedad aguda (fiebre, rash cutáneo, meningitis, etc). De hecho a las tres a seis semanas del contagio aparecen anticuerpos detectables en suero (primero de tipo IgM y luego IgG) luego pasadas unas semanas o meses, cae progresivamente la viremia y el paciente entra en la fase asintomática.

Papel de los ganglios linfáticos

Cada vez está más claramente aceptado el papel de los ganglios linfáticos en la función de reservorios y de hacer frente a la batalla de la infección a lo largo de los años y tras la infección primaria. El virus es muy abundante en los centros germinales de los ganglios linfáticos en la fase asintomática en el seno de estos centros germinales hay abundancia de CDF. Estas son células grandes con prolongaciones radiculadas, invaginaciones y pliegues lo cual incrementa su superficie, por tanto existe en ellas gran cantidad de proteína CD4. Los intersticios de estas células sirven como zonas de atrapamiento de agentes infecciosos para las células T y mononucleadas en la fase previa a ser fagocitadas y destruidas. Las CDF son ricas en receptores Fc para ligar inmunocomplejos, esta característica que en condiciones normales es positivo para el organismo, en el caso de infección por VIH, el virus se une a la proteína CD4 de células T y el resultado es que las CDF están tremendamente cargadas de viriones facilitándose que los linfocitos CD4 que se acercan, sean infectados también.

Es posible que en la fase de infección precoz, el número de viriones que infecta los CD4 es proporcionalmente pequeño ya que aunque el RNA está integrado en forma de DNA proviral, no da lugar a RNAm necesario para la producción de la progenie viral.

Defensa Relativa del Huésped

La respuesta humoral del huésped hace descender la viremia, permaneciendo la mayor parte de los virus en los ganglios linfáticos donde tiene lugar un fenómeno de secuestro del virus en el sistema linfático (en centros germinales y CDF); ello conlleva a una estimulación adecuada del sistema inmune a la que se sigue una desregulación de citoquinas proinflamatorias detectándose incremento de IL-6, FNT.alfa, etc. Se ha visto que en cultivos celulares, estas citoquinas incrementan la expresión de VIH.

En cualquier caso, tras el desarrollo de la respuesta inmune, a pesar de que la viremia cae en forma rápida y marcada, la inmunidad generada es ineficaz resultando inadecuada para suprimir la replicación viral de forma completa, ya que la expresión del virus persiste en ganglios linfáticos aun cuando la viremia sea escasa o indetectable en CMSP, por ello aunque no exista síndrome clínico detectable y el paciente esté asintomático, la enfermedad persiste y se ingresa al denominado periodo de latencia. Esta fase de la enfermedad se desarrolla a lo largo de años; en la mayoría de los pacientes tiene lugar un deterioro lentamente progresivo de la inmunidad que se manifiesta fundamentalmente en

forma de una tendencia al descenso lentamente progresivo de linfocitos CD4. Probablemente nunca hay realmente un estado de completa latencia virológica (medida como ausencia de expresión viral) y se sabe que el descenso en las cifras de linfocitos CD4 tiene lugar, aunque no existan grandes incrementos en plasma de antigenemia p24, en la multiplicación del virus, en la detección directa con cultivo de CMSP o indirecta del virus en ganglios. El conjunto de eventos inmunológicos que se producen en relación directa o indirecta con el virus claramente inciden en el descenso del número y función de linfocitos CD4 en este periodo de latencia.

El desarrollo de linfadenopatía masiva significa un esfuerzo del organismo de desarrollar una respuesta inmune adecuada frente al virus para frenar la enfermedad, pero de hecho, resulta ineficaz en su fin último. Al disminuir los linfocitos CD4 por daño directo o indirecto y alterarse su función, cae la producción de linfoquinas; algunas de ellas como IL-2 es fundamental, ya que a través de su receptor estimula la activación de los linfocitos CD4+ y CD8+ para regenerarse y multiplicarse.

Fase Final SIDA

Conforme pasa el tiempo, el ganglio linfático se agota y las adenopatías descienden de tamaño, por lo que los CDF no contribuyen a secuestrar al virus y éste pasa en grandes cantidades a la sangre detectándose nuevamente aumento de la viremia plasmática, descenso rápido de CD4 y en consecuencia un aumento de riesgo de padecer infecciones convencionales o por microorganismos oportunistas o neoplasias, entrando el paciente en la fase avanzada, conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Existen diversos mecanismos inmunopatogénicos muy importantes implicados en la enfermedad y que generan disfunción y disminución del número de CD4 como el efecto citopático directo mediado por el virus; la formación de sincitios provocada por el virus; el propio tipo de respuesta inmune virus.-específica; ciertos mecanismos autoinmunes; el daño celular de CD4 mediado por superantígenos y los mecanismos que condicionan la muerte celular programada o apoptosis.

In vitro la muerte de una célula y la formación de sincitios tiene lugar a través de un efecto citopático directo mediado por el VIH; la muerte celular puede seguir a la acumulación de DNA viral no integrado o por la inhibición de la síntesis de las proteínas celulares tras la infección por el virus.

La formación de sincitios implica que existe una interacción entre la membrana de una célula infectada y la membrana de linfocitos CD4 no infectados, de lo cual resulta la producción de células gigantes multinucleadas. También se ha demostrado la existencia de una relación directa entre la presencia de sincitios y el grado de efecto citopático del virus en células individuales en cultivo; se ha demostrado también que el virus VIH aislado a partir de pacientes en fase avanzada de la enfermedad, tiene una alta capacidad para promover la formación de sincitios in vitro, que puede estar regulada por las moléculas de adhesión de leucocitos LFA-1 (lymfocyte function associated antigen-1 producidas por los linfocitos CD4 humanos infectados por VIH).

SIDA e Infecciones Oportunistas

El aspecto más característico de la infección por el VIH, es la disminución de las defensas que permite la aparición de un conjunto de infecciones muy infrecuentes en la población inmunocompetente; se trata de las denominadas infecciones oportunistas que definen la clínica del SIDA. La aparición de estas infecciones se encuentra en relación con el grado de inmunodepresión y así se ha podido observar que el número de células CD4 puede ser un marcador de su aparición más o menos secuencial.

Respuesta Inmune Frente al VIH

En el paciente infectado por el VIH se ha descrito una respuesta inmune intensa que abarca prácticamente todos los mecanismos efectores del sistema inmunitario. Esta respuesta es asimismo amplia ya que se desarrolla frente a prácticamente todas las proteínas del virus. A continuación se describe el tipo de respuesta inmune generada frente a la infección por el VIH y su cinética de aparición

En la papel de la respuesta inmune virus-específica, son importantes tanto la respuesta celular como la humoral. La aportación es escasa en lo referente a la producción de anticuerpos neutralizantes funcionalmente útiles; los anticuerpos dirigidos a algunas regiones de la envoltura de VIH pueden tener algún efecto protector ya que son mediadores de la respuesta celular de citotoxicidad anticuerpo dependiente tras fijarse a las células natural Killer dando lugar a la destrucción de las células infectadas por el virus que expresan proteínas del envoltura del virus en su superficie.

También es preciso mencionar el papel de los linfocitos T citotóxicos VIH específicos que pueden formar una parte importante de la respuesta contra el virus y se han hallado en gran número de pacientes infectados por él.

Todos estos mecanismos juegan un papel dual, por una parte tienen un efecto protector contra la infección y por otra, un efecto patogénico y peyorativo durante la fase crónica de la infección ya que pueden condicionar la eliminación de células infectadas (linfocitos, CDF, macrófagos) y así contribuir al progreso deterioro del sistema inmune.

Anticuerpos

La infección por el VIH induce una intensa respuesta de anticuerpos frente a prácticamente todas las proteínas reguladoras y estructurales del VIH. Algunos de los anticuerpos generados tienen carácter neutralizante. Esto quiere decir que son capaces impedir la infección del VIH ya que "bloquean" las zonas de la proteína viral que interaccionan con los receptores o puertas de entrada del virus en la célula. Sin embargo, in vivo la producción de anticuerpos con capacidad neutralizante es muy escasa.

Respuesta Celular

En la infección por el VIH se produce una respuesta celular antiviral en las distintas poblaciones: linfocitos T CD4, linfocitos TCD8 citotóxicos (CTL) y células de estirpe NK. El estudio de la respuesta celular frente al VIH ha demostrado que en los pacientes seropositivos existe una generación muy importante de linfocitos CD8 con actividad citotóxica frente al VIH. Esta respuesta celular es particularmente intensa en pacientes en estadio de primoinfección y en algunos pacientes con reconstitución inmune tras tratamiento antiretroviral y su intensidad correlaciona con el control de la replicación viral. La respuesta celular específica no se limita a los linfocitos CD8 sino que se ha demostrado una respuesta CD4 específica que es esencial para la puesta en marcha de una respuesta inmune eficaz frente al VIH

Factores Solubles

Existen numerosos factores solubles que son activos frente a la infección por el VIH: complemento, interferones y muy especialmente quimiocinas.

Entre los factores inhibidores del VIH los más importantes son las quimiocinas, unas proteínas solubles que se producen en el contexto de procesos inflamatorios y que se unen a sus receptores en la membrana celular. Estos receptores son unas moléculas que el VIH utiliza como puertas de entrada en la célula por lo que si se encuentran bloqueados por quimiocinas el virus no puede infectar los linfocitos CD4. Especialmente importante es el papel de una de estas quimiocinas, SDF-1 en el bloqueo de la infección por determinadas variantes del VIH-1. Recientemente se ha descrito que las células de los epitelios vaginal, endocervical y rectal producen grandes cantidades de esta quimiocina que actuaría bloqueando la propagación de un tipo de

variantes del VIH denominadas X4. Este fenómeno de inmunidad protectora a nivel de mucosas explicaría por qué sólo las otras variantes del VIH, denominadas R5, se propagan en el proceso del contagio y se detectan durante la primoinfección.

Este mensaje tiene una lectura negativa: una vez que el virus se ha "refugiado" en los reservorios linfoides, la erradicación – es decir la curación– será imposible y a lo largo de los años se generarán variantes virales más agresivas que acabarán destruyendo el sistema inmunológico. El mensaje positivo es que si mediante estrategias de vacunación logramos inducir una respuesta específica frente al VIH, en caso de producirse la infección quizás el sistema inmune no llegue tarde y será capaz de impedir que el VIH establezca una infección crónica en los órganos linfoides.

Respuesta Inmune en el Paciente Seropositivo
<i>Respuesta humoral</i> Específica (antigénica) Anticuerpos frente a proteínas estructurales y reguladoras Anticuerpos neutralizantes (gp120,gp41) Inespecífica Complemento Interferones <i>Respuesta celular</i> Específica (restringida por el sistema HLA) Respuesta citotóxica CD8 (CTL) Inespecífica Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) Actividad citotóxica NK Factores solubles: citocinas, quimiocinas

Mecanismos de Escape del Sistema Inmunológico

Cada familia de virus desarrolla una serie de mecanismos de escape para evitar su eliminación por la respuesta inmune. En el caso de los lentivirus estos mecanismos son fundamentalmente dos: la posibilidad de entrar rápidamente en una fase de latencia en los reservorios infectados y la capacidad de generar un gran número de variantes virales. A continuación se examinan estos aspectos con mayor detalle.

Latencia y Reactivación

Como todo lentivirus, el VIH es capaz de infectar en forma latente sus células diana. Una célula latentemente infectada escapa de manera absoluta a la vigilancia inmunológica al no expresar productos virales en la

membrana de la célula infectada. La reactivación del VIH a partir de su estado de latencia es un proceso rápido y masivo, por lo que la generación de nuevos viriones se produce antes de que la célula sea destruida por el sistema

Variabilidad Genética

La elevada de variabilidad del VIH es debida a la alta tasa de error de una proteína que realiza las copias virales, la transcriptasa inversa. Esta falta de fidelidad en la copia del virus tiene una doble consecuencia: por una parte, se produce una gran proporción de virus defectivos y por otra, se genera una alta diversidad en las proteínas del virus. Este es un mecanismo clásico de evasión inmune por parte de los virus ya que elevada capacidad de mutación permite al VIH generar variantes capaces de escapar de la neutralización por los anticuerpos o las células reactivas frente al virus.

Ocultamiento de los Dominios de Neutralización

Para que los anticuerpos frente al virus sean neutralizantes deben unirse a las mismas zonas de la superficie viral que interaccionan con los receptores celulares. Sin embargo, el estudio de la proteína de la envuelta celular muestra que los "dominios" o zonas de interacción con los receptores celulares no están "expuestos" en la partícula viral por lo que los anticuerpos no pueden acceder a estas regiones y neutralizar los virus extracelulares con eficacia.

Mutación y Variantes VIH

Otra de las características fundamentales de la infección por VIH, es el hecho de que el proceso de transcripción inversa facilitado por la TR (de RNA a DNA) tiene poca fiabilidad, de forma que se producen bastantes errores de transcripción; algunos de ellos condicionan alguna mutación. Son frecuentes los errores que producen la creación de una variante, algunos de ellos generan un virión inviable, pero en otras ocasiones estas variantes son viables. Ciertas secuencias de la proteína de envoltura del virus gp120 son críticas para que pueda tener lugar la neutralización del virus; así algunos cambios simples en la proteína de envoltura, incluso el cambio de un aminoácido, pueden lugar una variante que escape a la neutralización. La viremia puede incrementarse dando lugar a una diseminación de virus infecciosos latentes.

Puede darse la situación de que una variante adquiera y tenga una mejor capacidad de fijación y por tanto más apetencia que su precursora, a CD4 de monocitos que a linfocitos; en tal caso la población de monocitos infectada podría vehicular la infección a otros tejidos como cerebro o facilitar el paso a través de la placenta.

Las variaciones pueden tener lugar en la proteína reguladora del virus; se puede llegar a una variante con mejor capacidad de multiplicación y con ello condicionar una propagación más rápida de la infección. Estas variantes pueden adquirir la capacidad de generar la producción de sincitios.

Algunas de stas variantes pueden condicionar la muerte celular por apoptosis, acelerando la muerte celular programada. Otras variantes adquieren la capacidad de ser resistentes a la acción de fármacos antiretrovirales.

La adaptación a un mejor nivel de replicación en el seno de los progenitores de linfocitos CD4, origina caídas rápidas en las cifras de estos linfocitos. Las CDF en un principio parecen mostrarse resistentes a ser infectadas y son simples facilitadores de la propagación. Ciertas variantes con capacidad de replicación en CDF contribuyen también al avance de la enfermedad.

Superviventes a Largo Plazo

Diversos factores tanto del virus (como virulencia, apetencia por el receptor celular, etc) como del huésped (características genéticas o de respuesta inmune), pueden condicionar la mayor o menor evolutividad de la enfermedad. Hay pacientes en los cuales la enfermedad cursa rápidamente y en pocos años a fases de inmunodeficiencia grave y otros en que, por el contrario, discurre más lentamente, éstos son los denominados Long Term Survivors (LTS) o supervivientes a largo plazo. Se trata de un subgrupo de pacientes en los cuales da la impresión de que la enfermedad progresa más lentamente; se conoce que algunos enfermos permanecen asintomáticos con cifras normales o estables de linfocitos CD4 en ausencia de tratamiento antiretroviral y tras presentar la infección desde hace 11–14 años. Otras características de estos pacientes que vienen siendo minuciosamente estudiados en la actualidad, es que presentan una carga viral plasmática y en células mononucleares en sangre periférica muy escasa y baja en relación al resto de pacientes, donde un gran porcentaje de ellos tienen anticuerpos neutralizantes en suero.

En estos infectados no se han hallado evidencias que demuestren resistencia de los linfocitos CD4 a ser infectados, aunque si existe una alta respuesta inhibitoria de los linfocitos CD8 . En algunos de estos pacientes la infección está producida por cepas atenuadas de VIH si se tienen en cuenta las mediciones de cinética de replicación viral.

En las adenopatías de los LTS se ha encontrado una arquitectura prácticamente conservada bajo nivel de infección por VIH y una función inmune de linfocitos intacta, en comparación con el resto de pacientes con evolución habitual.

Criterios de Definición de Caso de SIDA

El conocimiento de la situación clínica exacta del individuo infectado es del mayor interés para establecer el tratamiento más apropiado, conocer el pronóstico y realizar en su caso las medidas profilácticas más oportunas.

En los últimos años, el centro para el control de enfermedades en estados Unidos, ha propuesto un sistema de división en estadios de la enfermedad que en un principio era fundamentalmente clínico; este sistema ha sido modificado en diversas ocasiones, el que está vigente para los adultos en la actualidad contempla aspectos clínico–inmunológicos y es fácilmente adaptable a la situación del paciente. Su fin es permitir hacernos una idea de la situación real del paciente en cada caso y poder emitir un pronóstico aproximado de la evolución de la enfermedad.

Este sistema nos obliga a incluir al paciente en la situación más avanzada de las posibles; en cualquiera de los casos, estar situado en la categoría C y/o presentar una cifra inferior a 200 CD4+ por mm³, son situaciones indicativas de SIDA o enfermedad avanzada. En definitiva, los estadios C1, C2, C3, A3 y B3 determinan SIDA.

Cinética de Respuesta Inmune Frente al VIH en los Distintos Estadios de la infección

En la Primoinfección

Tras el contacto con el VIH se produce un período de ventana de 4 –12 semanas, que corresponde a la fase de primoinfección y durante el cual se pone en marcha la respuesta inmune específica. Durante este periodo no es posible detectar la presencia de anticuerpos específicos frente al VIH a pesar de existir niveles de viremia muy elevados. Sin embargo, al final de este período "ventana" es posible detectar actividad citotóxica CD8 frente al VIH. Esto sugiere que la respuesta celular es más precoz e importante en el control inicial de la replicación viral que la síntesis de anticuerpos. Sin embargo, probablemente ambos brazos de la inmunidad –humoral y

celular– son importantes en el control de la replicación viral tras la primoinfección. Este control es el resultado del equilibrio entre dos factores: la virulencia de las cepas infectantes y la intensidad de la respuesta antiviral generada por el huésped. La resultante de estos dos factores se refleja en la carga viral basal del paciente tras la primoinfección, que representa un dato de enorme valor pronóstico en la evolución de la infección ya que indica el equilibrio alcanzado en un sujeto determinado entre el virus y su sistema inmune. En cualquier caso, esta respuesta antiviral es incapaz de erradicar el virus que ya se ha acantonado en las primeras horas de la infección en el organismo y se limita a contener –aunque sea en una proporción importante– la replicación viral. Se establece así una infección crónica persistente en el sujeto infectado.

En la Fase Crónica de la Infección

En la fase crónica de la enfermedad se mantienen durante años respuestas celulares y humorales intensas frente al VIH. Esta falta de atenuación de la respuesta refleja, por una parte, la intensidad y la cronicidad de la replicación viral que sigue estimulando persistentemente el sistema inmune, y por otra la capacidad de éste para controlar durante largos períodos la replicación masiva que se produce a lo largo de toda la enfermedad. Sin embargo, la destrucción de los linfocitos CD4 se producen de forma constante y a medio plazo originarán una incapacidad progresiva del sistema inmune para contener la replicación viral.

En el Estadío Avanzado de la Enfermedad

Los estadios finales de la enfermedad se caracterizan clínicamente por la aparición de infecciones oportunistas, desde el punto de vista inmunológico por la caída del número de linfocitos CD4 y virológicamente por la elevación de la carga viral. En esta etapa se observa un deterioro de la respuesta humoral y celular frente al VIH: disminuyen los niveles de anticuerpos, decrece la tasa de anticuerpos neutralizantes, la actividad citotóxica y el número de linfocitos CD8. Probablemente este deterioro refleja la destrucción masiva del sistema inmune por una replicación viral acelerada. No hay que olvidar que el sistema inmune se activa de forma coordinada entre sus distintos elementos y que en la generación de la respuesta inmune específica los linfocitos CD4 ocupan un lugar central. Es, por tanto, previsible que la destrucción de los CD4 origine un deterioro funcional de otras subpoblaciones celulares.

A medida que la infección progresa la destrucción del sistema inmune tiene como consecuencia un aumento en la replicación viral. Esta replicación acelerada permite una mayor generación de virus mutantes con lo que la posibilidad de evasión viral y la generación de variantes más agresivas aumenta. La elevación de la carga viral y la rápida caída en la cifra de linfocitos CD4 son los marcadores de una replicación "salvaje" del virus en ausencia de mecanismos de control inmunológico. Este deterioro de la respuesta inmune será la causa de que aparezcan infecciones por gérmenes denominados "oportunistas", es decir que en situaciones normales no producen enfermedad porque el sistema inmunológico es capaz de controlarlos. Las infecciones oportunistas son la causa más importante de muerte en los pacientes seropositivos y aparecen cuando el número de linfocitos CD4 disminuye muy severamente (por debajo de 100–200 células/ microlitro cuando lo normal son alrededor de 800–1000 CD4 por microlitro).

En resumen, el estudio de la respuesta inmune frente al VIH presenta un balance paradójico. Por una parte observamos que se produce una respuesta eficaz, incluso muy eficaz, ya que la carga viral tras el periodo de primoinfección disminuye en casi todos los pacientes en más de un 90%. Sin embargo, esta respuesta inmunitaria es incapaz de controlar completamente la infección y existe un reservorio de células infectadas que persiste durante años a pesar de la intensa respuesta antiviral. La impresión global no es que la respuesta inmune frente al VIH sea incompleta, sino que llega "un minuto tarde" al terreno de batalla.

Infección por VIH: Estadios del CDC

		ASPECTOS CLINICOS
--	--	--------------------------

		A	B	C
		ASINTOMATICO	SITUACIONES	SITUACIONES
		o LGP	SINTOMATICAS	INDICADORAS
			no A no B	de SIDA
ASPECTOS	1(>500 CD4+)	A1	B1	C1
	2(200–500 CD4+)	A2	B2	C2
	3(<200 CD4+)	A3	B3	C3

Criterios Generales Para la Realización de Pruebas

La realización de pruebas VIH y las circunstancias que la rodean hacen necesario establecer unos criterios generales para su utilización

A.– Del Centro Sanitario

- 1.– Consentimiento informado
- 2.– Confidencialidad, los resultados deberán transmitirse de forma que no se vulnere el principio de confidencialidad
- 3.– Consejo y educación sanitaria antes y después de la indicación y realización de una prueba de diagnóstico de la infección por VIH
- 4.– Indicaciones legales, en la actualidad la realización de pruebas VIH es obligatoria en la donación de productos biológicos de origen humano, así como también por indicación judicial en caso de violación

B.– Del Laboratorio de Microbiología Clínica

- 1.– Confidencialidad
- 2.– Normas de buena práctica

Estrategia en el Diagnóstico de la Infección VIH

Primoinfección

Cuando se sospeche una primoinfección por el VIH, el diagnóstico incluirá necesariamente la detección de anticuerpos totales y antígeno p24 libre en sangre con las siguientes consideraciones:

- Un resultado negativo frente a los dos marcadores citados de infección VIH puede ser debido a: Ausencia de infección o que el paciente esté en el periodo ventana; en ambas situaciones, se procederá a la realización de determinaciones seriadas de anticuerpos y de antígeno a las dos y cuatro semanas y a los tres y seis meses para confirmar la ausencia o presencia de infección por VIH.
- Un resultado de anticuerpos negativo con presencia de antígeno p24 libre de sangre, es indicativo de infección reciente.
- Un resultado de anticuerpo positivo con ausencia de antígeno libre circulante, es diagnóstico de infección VIH completamente establecida.

Diagnóstico Microbiológico de la Infección por VIH

El diagnóstico de la infección por el VIH se realiza para la demostración de anticuerpos específicos dirigidos frente al VIH, bien por la demostración de antígenos virales en los humores o tejidos o bien por cultivo viral. El avance experimentado en esta importante área de diagnóstico, ha sido espectacular en muy pocos años; las técnicas actualmente disponibles y su eventual utilidad siguen las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC).

Objetivos de la Determinación de Anticuerpos VIH

- La determinación de anticuerpos VIH se realiza con cuatro objetivos fundamentales:
- Diagnóstico de la infección VIH
- Cribado de los donantes de sangre, órganos, semen y óvulos
- Vigilancia seroepidemiológica
- Investigación

Pruebas Diagnósticas y de Cribado

Enzimoinmunoanálisis

La detección de anticuerpos anti VIH con técnicas de EIA es el método más empleado en la actualidad; de ellas existen distintos principios en la detección de anticuerpos, indirecto, competitivo, Sándwich y captura. Los términos 1a, 2 a y 3 a generación se utilizan según la fuente del antígeno y el formato de la prueba; los ensayos de 1a generación y formato competitivo utilizan lisado vial obteniendo en líneas celulares de linfocitos T humanos. Las pruebas de 2a y 3a generación utilizan como antígenos proteínas recombinantes o péptidos sintéticos, siendo muy sensibles.

Con los test de 2a generación y formato competitivo se ha conseguido la especificidad más elevada. El tipo sándwich es utilizado en las pruebas de tercera generación que son actualmente las más sencillas, aunque su especificidad es menor que la de los test de 2a generación, extremos que deben ser tomados en cuenta a la hora de escoger una prueba.

Aglutinación

Estas pruebas están basadas en la aglutinación de antígeno de VIH que previamente ha sido fijado a partículas susceptibles de aglutinar en presencia de suero que contenga anticuerpos anti-VIH. Son técnicas de manejo muy sencillas, rápidas de lectura visual, apenas requieren instrumentación y pueden adaptarse a gran número de sueros; su sensibilidad parece comparable al EIA, pero su grado de especificidad es mucho menor.

Pruebas de EIA de Membrana (DOT BLOT)

El antígeno está fijado a tiras de nitrocelulosa, tienen lectura visual, no requieren instrumentación y su sensibilidad y especificidad aún no están suficientemente evaluadas.

Pruebas Fluorimétricas

Los antígenos específicos están ligados a micropartículas y el indicador de la reacción es un fluorocromo que actúa como sustrato.

Pruebas de Confirmación

Tienen como objetivo confirmar los resultados obtenidos por las pruebas diagnósticas

Técnica de Western Blot (WB)

Es una de las más ampliamente utilizadas para confirmar resultados positivos en las pruebas de despistaje de anticuerpos anti VIH.

Las proteínas virales se transfieren a tiras de nitrocelulosa conteniendo generalmente casi todas las proteínas estructurales del VIH; algunas tiras de WB comercializadas para VIH-1 incluyen además algún péptido sintético correspondiente a glicoproteínas específicas de VIH-2 a efectos de la identificación de la infección VIH con una sola tira de reactivo

La técnica de WB consiste básicamente en la incubación de una de estas tiras con el suero problema; si se encuentran anticuerpos presentes en el suero, se unirán a las proteínas víricas de la tira de nitrocelulosa. La presencia de esos anticuerpos se revela mediante reacciones inmunoenzimáticas. El resultado es la aparición de bandas coloreadas de mayor o menor intensidad en el lugar de la tira de nitrocelulosa en el que están situadas las proteínas de VIH contra las cuales existen anticuerpos en el suero problema.

Existen distintos criterios de positividad para el WB; de ellos parece el más adecuado el propuesto recientemente por la OMS. Un suero es considerado positivo cuando presenta reactividad al menos frente a dos glucoproteínas de las tres que posee el virus (gp160, gp120 y gp41). Los sueros negativos no deben mostrar reactividad frente a ninguna de las proteínas presentes en la tira; finalmente los sueros se denominan indeterminados por WB cuando existiendo reactividad frente a una o más proteínas no cumplen el criterio de positividad adoptado.

Técnica De Inmunofluorescencia indirecta

La confirmación por esta técnica está basada en la demostración de anticuerpos frente a células infectadas por VIH. Como antígeno se utilizan linfocitos humanos infectados y fijados sobre portaobjetos y la lectura se efectúa con microscopio de luz ultravioleta. El grado de subjetividad en la lectura y la dificultad en la normalización y control del antígeno utilizado, afectan a la reproducibilidad de la técnica.

Técnica de Radioinmunoprecipitación

Consiste en la demostración de anticuerpos anti VIH en el suero que en presencia de proteínas víricas marcadas radiactivamente conduce a la formación de inmunocomplejos; los complejos proteína viral-anticuerpo específico son separados por técnicas electroforéticas según su peso molecular y se ponen en evidencia mediante la impresión del marcaje radiactivo en placa Fotográfica obteniendo un patrón de bandas similar al de WB.

Reacción de Amplificación Genómica por Reacción en Cadena de la Polimerasa

La base de este diagnóstico reside en la demostración de parte del genoma vírico a partir de muestras de sangre periférica. Estas técnicas logran un diagnóstico más rápido y precoz de la infección VIH en situaciones en las que el diagnóstico clásico serológico puede tardar en confirmarse como por ejemplo en recién nacidos de madres infectadas por VIH o con antecedentes de riesgo de infección VIH durante el embarazo y en sujetos con periodos ventana más largos de lo habitual, también en la demostración de infecciones por VIH-2 con serología no concluyente, infecciones dobles por VIH-1 y VIH-2, y de igual forma en la detección de mutaciones específicas asociadas a la resistencia a los antivíricos empleados en la terapéutica anti VIH.

Aislamiento vírico en el Diagnóstico de la Infección VIH

El aislamiento del VIH siendo hoy en día una técnica de referencia aunque su empleo quede restringido a laboratorios bien equipados con complejos sistemas de contención biológica. Supone el cultivo del virus a partir de muestras clínicas utilizando en la mayoría de los casos linfocitos de sangre periférica separados.

La detección del crecimiento vírico se puede realizar midiendo la actividad retrotranscriptasa en los sobrenadantes, por detección de antígenos específicos del virus (p24) principalmente, o bien mediante la demostración de efecto citopático en forma de sincitios o células gigantes formadas por la fusión de células infectadas.

A pesar de que las muestras más comunes para aislamiento son linfocitos de sangre periférica y líquido cefalorraquídeo, el VIH ha podido aislarse de gran número de humores orgánicos dentro los que se incluyen el plasma, suero, secreciones cervicales, semen, saliva, leche materna, lágrimas, orina, líquido alveolar, órganos de transplante y tejido cerebral.

Diagnóstico en la Fase Asintomática de la Infección VIH

Se caracteriza por la presencia de anticuerpos y ausencia de antígeno p24 libre, o presencia intermitente no mantenida de dicho antígeno. Los niveles de antígeno y anticuerpo varían enormemente en individuos. Son necesarios los test seriados para confirmar una tendencia, así los pacientes en esta fase de infección por VIH, deben monitorizarse para detectar cambios en el perfil serológico y establecer un pronóstico de evolución de la infección.

Un descenso en el título de anticuerpos anti-p24 y/o la positivización del antígeno p24 libre en por lo menos dos muestras consecutivas, son un indicador de progresión de la infección.

En el momento actual, no existe una recomendación de amplio consenso sobre la cronología de detección de estos marcadores en la fase asintomática, por ello su determinación debe ser realizada en el contexto clínico individualizado teniendo en cuenta otros parámetros.

Diagnóstico Serológico en los Hijos Nacidos de Madre Seropositiva

La estrategia de diagnóstico serológico en los hijos nacidos de madre seropositiva incluirá necesariamente la detección de anticuerpos totales VIH y antígeno p24 libre en sangre.

- 1.- Persistencia de anticuerpos VIH por encima de los 18 meses de edad.
- 2.- Aparición, en sueros seriados, de nuevas bandas de reactividad en el Western Blot
- 3.- Presencia de antígeno p24 libre en sangre que no se positiviza hasta que los anticuerpos anti p24 del tipo IgG de la madre disminuyen o desaparecen de sangre, como consecuencia de la formación de inmunocomplejos. En estos casos, el tratamiento del suero para disociar los inmunocomplejos puede ser de gran ayuda
- 4.- Disminución del nivel de anticuerpos anti p24 seguido de un aumento de éstos, en el transcurso de uno o dos meses, podría correlacionarse con la pérdida de anticuerpos maternos y la producción propia de los mismos, por parte del niño infectado por vía vertical.

El diagnóstico de la infección VIH en los recién nacidos de madre seropositiva, hace necesario la utilización futura de otros marcadores de la infección no serológicos, como cultivo o amplificación genética (PCR)

Diagnóstico Fase Sintomática de la Infección VIH

Se caracteriza por la positividad mantenida del antígeno p24 libre, asociada en un 60 a 70 % a un descenso en los niveles de anticuerpos anti-p24 manteniéndose positivos los anticuerpos frente a las proteínas de envoltura y con una importante disminución de los linfocitos CD4.

Embarazo

Actualmente la probabilidad de transmisión vertical del VIH a partir de una madre seropositiva es del 13 al 20 % en los países europeos. La recomendación más ampliamente aceptada es realizar determinación de anticuerpos VIH en la mujer gestante cuando existan prácticas de riesgo y puede ser conveniente ofrecer esta prueba en el control serológico de la gestación; es importante que esta oferta se acompañe del **consentimiento informado** de la embarazada.

MONITORIZACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL

Los pacientes tratados presentan disminución de los niveles en suero del antígeno p24 libre, por ello la cuantificación seriada de los niveles del antígeno p24 constituye una alternativa de seguimiento.

Recién Nacidos de Madres Portadoras

La terapia anti-retroviral instaurada precozmente en el tratamiento de la infección congénita, disminuye el riesgo de aparición de infecciones oportunistas, incrementando incluso la supervivencia del niño infectado, así la detección precoz de la infección es especialmente importante.

El diagnóstico serológico en estos casos se halla dificultado por:

- Presencia de anticuerpos específicos en todos los recién nacidos de madre seropositiva como consecuencia de una transferencia pasiva de las IgG anti-VIH de la madre.
- Persistencia de los anticuerpos maternos por encima de los 10 meses de edad.
- resultados falsamente negativos durante los tres primeros meses de vida, en caso de infección perinatal
- Infección VIH en ausencia de seroconversión debido a una importante hipogammaglobulinemia como consecuencia de una distinción de los linfocitos B.

Accidentes con Riesgo a Exposición con VIH

El riesgo de infección VIH a partir de un accidente percutáneo es de 0,1 a 0,7%. El protocolo de seguimiento serológico del accidentado incluirá

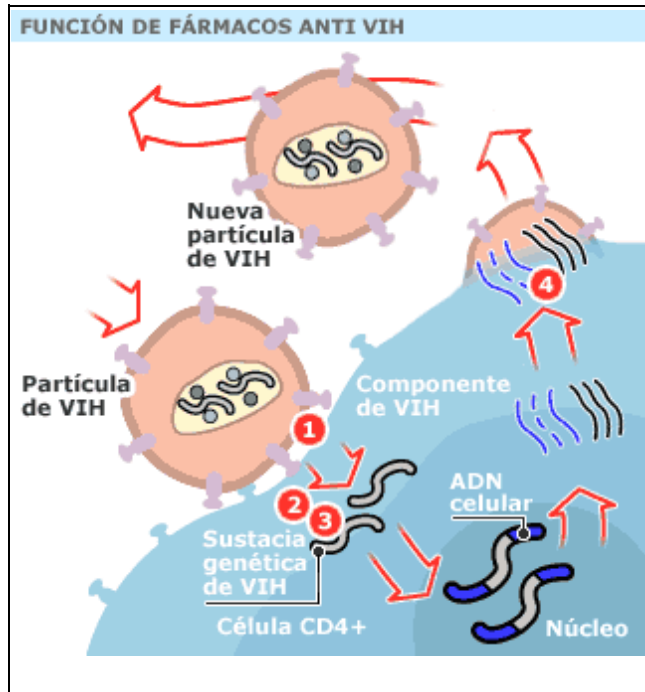
- 1.- Determinación de anticuerpos VIH en el momento del accidente, que en caso de ser positivos son indicadores de infección anterior no asociada a la exposición accidental
- 2.- A las dos y seis semanas: Determinación de Antígeno p24 cuya positividad es un indicador de infección; un resultado negativo no aporta ninguna información
- 3.- A los tres meses determinación de anticuerpos específicos que en casos de ser positivos son indicadores de infección
- 4.- Si el resultado anterior fuera negativo deberá repetirse la determinación de anticuerpos a los 6 meses
- 5.- A los doce meses; si la determinación de anticuerpos se mantiene negativa puede asegurarse que no ha habido transmisión de VIH a través de la exposición accidental. Existe controversia sobre la necesidad de una última determinación a los 18 y 24 meses de la exposición

ACCESO AL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL PARA EL VIH/SIDA

Para atacar al enemigo, hay que conocerlo. Por esta razón, los pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y los médicos que los atienden deben estar informados acerca de los

mecanismos de la producción de enfermedad de este virus, que por sus características representa un reto único en la historia de la medicina.

Desde el inicio de la epidemia del VIH, se han desarrollado una serie de medicamentos que prolongan significativamente las vidas de las personas seropositivas al bloquear la capacidad del virus de replicarse. Estas drogas pueden demorar la arremetida del SIDA desacelerando la pérdida de células CD4, sin embargo, debemos tener presente que no son una cura definitiva



Hay cuatro tipos principales de drogas aplicables durante las diferentes fases del ciclo del VIH.

- 1) **Inhibidores de Fusión:** Estos se adhieren a la cubierta de proteína del virus evitando que se fusione a la célula CD4+ y la penetre. Fuzeon es el único medicamento de este tipo en el mercado.
- 2) **Inhibidores de Transcriptasa Inversa Análogos de los Nucleósidos:** Estos impiden que el virus haga copias de sus propios genes. Los nucleósidos son los componentes básicos de los genes. La droga interrumpe el proceso de replicación proporcionando versiones defectuosas de estos componentes.
- 3) **Inhibidores de Transcriptasa Inversa no Análogos:** Estos también afectan el proceso de replicación. La interrumpen al adherirse a la enzima que controla el proceso, la transcriptasa inversa.
- 4) **Inhibidores de Proteasa:** Estos medicamentos se prenden de otra enzima, la proteasa, que juega un papel crucial en el ensamblaje de nuevas partículas del virus.

Los medicamentos antirretrovirales deben tomarse en combinación. Generalmente, tres medicamentos de dos tipos diferentes deben tomarse a la vez. A medida que el VIH muta, algunas versiones del virus se vuelven resistentes a las drogas. Las probabilidades de mantener el virus bajo control son mejores si se toman varios medicamentos. Algunas personas están siendo infectadas por cepas del virus que son resistentes a ciertas drogas.

Avances en el Tratamiento de la Infección en la Fase de Adsorción

Para entender mejor los avances en el tratamiento de la infección por el VIH, conviene seguir el esquema del ciclo biológico del virus. Se están realizando avances importantes en el bloqueo de toda la fase del virus pero con especial énfasis en aquellas en que la investigación se encuentra mas desarrollada, en lo referente a la fase de adsorción, se pretende bloquear la unión entre los CD4. y la glicoproteína gp120 de la superficie del virus.

Los fármacos Inhibidores de fusión se adhieren a la cubierta de proteína del virus evitando que se fusione a la célula CD4+ y la penetre. Fuzeon es el único medicamento de este tipo en el mercado.

Se han ensayado con éxito diversas formas de CD4 recombinante con objeto de bloquear los receptores del virus. Sin embargo, sabemos que son necesarias grandes cantidades de CD4 para realizar esta función in vivo, y por otra parte, la inoculación de CD4 alteraría la respuesta inmune normal del individuo evitando la función normal de defensa frente a ciertos antígenos. El empleo de otros compuestos tales como los CPF, podrían conseguir posiblemente este efecto de evitar la adsorción viral sin afectar la función normal de los CD4. Otros productos que pudieran intervenir en esta fase son los polisulfatos y los polisulfonatos. Respecto a estos últimos componentes conviene recordar que fue precisamente uno de ellos, la suramina el primer fármaco específico empleado para el tratamiento del SIDA que actuaba no solo frente a la transcriptasa inversa, si no también frente a la fase de adsorción

Avances en el Tratamiento de la Infección en la Fase de Transcripción Inversa

Los Inhibidores de transcriptasa inversa **análogos** de los nucleósidos impiden que el virus haga copias de sus propios genes. Los nucleósidos son los componentes básicos de los genes. La droga interrumpe el proceso de replicación proporcionando versiones defectuosas de estos componentes.

Esta es sin duda la fase sobre la que mas se ha actuado por tratarse de una faceta única y especifica de la biología del virus. Las drogas aprobadas para su empleo se sitúan en este grupo asi como otras que se encuentran en fase de aprobación dentro del sub grupo de los análogos del sustrato: Zidobudina, (AZT), Didanosina (ddI); Zalcitabina (ddC); Estavudina (d4T); y Lamivudina (3TC)

Estos compuestos actúan sufriendo una fosforilación en el interior de la célula infectada por el virus inhibiendo la transcriptasa inversa viral. Curiosamente alguno de ellos como el 3TC presenta tambien cierto efecto anti vírico frente al virus de la Hepatitis B.

Esta bien establecido que estos fármacos mejoran sensiblemente la situación clínica del enfermo disminuyendo la carga viral y los antígenos víricos p24 , aumentando la célula CD4 y la supervivencia de los enfermos. A pesar de este funcionamiento, en cierto modo específico presentan algunos efectos adversos por interferir los procesos normales del DNA celular que se resumen en AZT: Anemia y neutropenia; ddI : Pancreatitis aguda y neuropatía periférica; ddC: Neuropatía periférica, Pancreatitis aguda y Estomatitis; d4T : Neuropatía periférica.

Los Inhibidores de transcriptasa inversa **no análogos** también afectan el proceso de replicación. La interrumpen al adherirse a la enzima que controla el proceso, la transcriptasa inversa.

Avances en el Tratamiento de la Infección en la Fase de Transcripción

La Inhibición de la proteína de transactivación viral Tat bloquearía su actividad en esta fase. Se han ensayado los compuestos Ro 5-3535 y Ro 24-7429 que actuarían frente al VIH1 y VIH2 mostrando sinergia con los análogos de nucleósidos

Avances en el Tratamiento de la Infección en la Fase de Maduración

En este momento al igual que en la fase de transcripción inversa constituye un momento clave sobre el que se han realizado un gran número de estudios; la Aspartil proteasa es una enzima fundamental para la formación de las proteínas elaboradas por los genes Gag y Pol, la inhibición de esta proteasa conduciría de igual manera a la parálisis viral. Por ello los compuestos útiles en el tratamiento VIH no análogos de sustrato son los inhibidores de proteasa como saquinavir, zidovudina y zalcitabina, otros.

Los Inhibidores de proteasa se prenden de otra enzima, la proteasa, que juega un papel crucial en el ensamblaje de nuevas partículas del virus.

Otros Fármacos

Se están igualmente evaluando otros compuestos que en algunos casos se conoce, en que etapas de la biología viral intervienen por Ejm: Los biclicamatos que poseen un excelente índice terapéutico, siendo activos a concentraciones mucho menores de su eventual toxicidad

Otro enfoque consiste en actuar sobre la replicación de DNA viral intentando la unión específica de sus secuencias geonómicas formando una triple hélice que inutilizaría al genoma.

El interferón alfa se ha comprobado que actúa en varias fases de la multiplicación viral especialmente en la maduración y en la gemación del virus

Resistencia Viral a los Fármacos

Sabemos que la elevada capacidad viral de mutación conduce a varios efectos deletéreos al huésped. Por una parte conduce a un agotamiento inmunológico al obligar constantemente a una adaptación a la nueva cepa surgida del cambio esto lleva consigo como se señalará más adelante una ineficacia de los preparados vacunales. Por otra parte estas mutaciones hacen en muchos casos ineficaces a los fármacos que encuentran un nuevo virus; esta falta de eficacia es muy variable dependiendo del lugar y del número de mutaciones presentes. Se han hallado mutaciones que afectan a la sensibilidad viral a los inhibidores de la transcriptasa inversa como AZT, ddI, ddC, así como a otros compuestos como a inhibidores de la proteasa (Ro 31-8959). Hay que subrayar que en el mismo enfermo encontraremos muy diversas poblaciones víricas, algunas resistentes y otras sensibles.

La implicación clínica de estas resistencias ha sido y es muy discutida. A pesar de que no se ha demostrado que las cepas resistentes tengan una mayor virulencia, en general se han encontrado una correlación entre resistencia in vitro a AZT y una mala evolución clínica de los pacientes que muestran un menor recuento de células CD4. No obstante, resulta difícil a veces encontrar una relación causa – efecto puesto que encontraremos diversos factores tales como situación inmune del enfermo, carga viral, resistencia a los fármacos y distinta cepa viral.

Terapia Combinada

La terapia combinada (que se utiliza con éxito en el tratamiento de algunas enfermedades malignas) persigue los siguientes objetivos: 1. Evitar o retrasar el fenómeno de resistencia antes indicado; 2. Conseguir un efecto sinérgico entre las distintas drogas empleadas; 3.Reducir los efectos adversos al conseguir la disminución de las dosis empleadas

Los datos actualmente disponibles hacen pensar que la unión de dos, tres o más fármacos conduce a unos mejores efectos disminuyendo el riesgo de resistencias.

Tratamiento de Infección en la Mujer Embarazada

Muy recientemente se ha llevado a cabo un ensayo clínico para evaluar la reducción de la transmisión vertical de la infección administrando Zidovudina a la embarazada infectada. Dada la enorme eficacia del tratamiento, se tuvo que terminar precozmente el ensayo puesto que no parecía éticamente aceptable disponer de un grupo placebo

La administración de Zidovudina a la madre durante el embarazo y el parto y al recién nacido durante seis semanas redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de transmisión de la infección. En las mujeres tratadas, la tasa de transmisión del virus fue de 8,3 %, mientras que en las que recibieron placebo fue del 25,3 %.

Actividad Antiviral del Sistema Inmune

El sistema inmunológico representa la suma de los mecanismos de defensa de nuestro organismo que se encargan no sólo de protegernos frente a las infecciones sino que también tienen una función de vigilancia más amplia frente a la aparición de tumores y el control de todo tipo de parásito.

En realidad lo que agrupamos bajo el nombre de sistema inmunológico son muchos sistemas de defensa diferentes que se han ido generando a lo largo de la evolución. Cada uno de estos subsistemas se ha "especializado" para defendernos frente a determinados gérmenes y utilizando mecanismos diferentes. Algunos de estos subsistemas inmunológicos constituyen lo que llamamos inmunidad innata o inespecífica. Los mecanismos de inmunidad innata están en cierta forma "alerta" en todo momento y se activan inmediatamente tras la infección. Representan la "primera línea de defensa" que contiene la infección mientras se pone en acción la inmunidad adaptativa. Esta segunda línea de defensa es más específica y potente frente a un germen determinado pero requiere un tiempo de días o semanas para ser generada

En la defensa frente a las infecciones virales son importantes los mecanismos de inmunidad innata como adaptativa. Entre los primeros se encuentran tanto sustancias solubles como células. Así por ejemplo, determinadas proteínas como el sistema del complemento en la sangre, la lisozima en la saliva o las células "asesinas naturales" (NK) son capaces de inactivar muchos virus. Sin embargo, son los mecanismos de respuesta inmune específica los que permiten el control definitivo de la mayoría de las infecciones virales. Los dos principales componentes de la inmunidad específica son los linfocitos T y los anticuerpos, producidos por los linfocitos B.

Diversidad en la Respuesta Antiviral

Esta diversidad en la respuesta antiviral es necesaria por dos motivos:

- Los virus son seres que presentan una enorme capacidad de adaptación al organismo infectado y de variabilidad en su estructura por lo que una respuesta inmune eficaz no puede reposar en un único mecanismo defensivo. Es necesario atacar distintas dianas del virus y utilizar mecanismos efectores diferentes para garantizar la eficacia de la respuesta.
- En su ciclo biológico los virus se multiplican en el interior de las células desde donde salen al espacio extracelular (sangre, líquido intersticial) para propagarse e infectar nuevas dianas. El sistema inmune debe ser capaz por tanto de reconocer y neutralizar los virus extracelulares, función que realizan factores solubles como los anticuerpos o el complemento. Pero además, para evitar que la célula infectada multiplique los virus el sistema inmune debe ser capaz de reconocer que una determinada célula está infectada y destruirla precozmente. Por último, en el caso del VIH el sistema inmune produce una serie de sustancias denominadas quimiocinas que bloquean la entrada del virus en la célula y protegen las células aún no infectadas de la propagación viral

Cuando un organismo es infectado por un germen extraño las respuestas innatas funcionan espontáneamente, pero para que la respuesta adaptativa se active deben darse una serie de procesos: en primer lugar, el sistema

inmune debe saber que el organismo está infectado. Esta función de alerta la realizan células denominadas "presentadoras de antígeno" que como los macrófagos y las células dendríticas fagocitan el virus y presentan fracciones del mismo en la membrana a los linfocitos CD4. Los linfocitos CD4 así alertados se activan y producen una serie de factores que a su vez activarán a los linfocitos B para producir anticuerpos y a los linfocitos CD8 que identifiquen y destruyan las células infectadas. Algunas de las sustancias producidas en este proceso de activación – citocinas y quimiocinas– tienen una función importante para potenciar las respuestas antivirales y bloquear la propagación del VIH en sus células diana.

Tratamiento con Interleucina 2

La utilización de interleucina 2, un factor que induce la proliferación de los linfocitos T, se realiza con un doble objetivo: aumentar los niveles de linfocitos CD4 e inducir la reactivación de los reservorios latentes para aumentar la eficacia de la medicación antiretroviral. Sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado un beneficio claro del empleo de IL2 en el tratamiento de la infección por el VIH. Si bien el tratamiento con IL2 aumenta los niveles de linfocitos CD4, en el contexto de la terapia antiretroviral de gran eficacia (TARGA) actualmente utilizada la reconstitución inmune se produce en la mayoría de los pacientes. Por este motivo el beneficio de tratar con IL2 estos pacientes no es muy evidente dado los efectos secundarios del tratamiento. Únicamente podría plantearse utilizar IL2 como un tratamiento de "rescate inmunológico" en aquellos pacientes muy deteriorados en que no existe un aumento en los niveles de CD4 a pesar de tratamiento antiviral.

La utilización de IL2 como un medio para inducir la reactivación en los reservorios latentes y permitir así la erradicación de los mismos no ha conseguido este objetivo. Por una parte, desde el punto de vista virológico, la IL2 es un mal reactivador del VIH. Aunque se comunicó que en algunos pacientes tratados con HAART e IL2 se conseguía una aparente "erradicación" en comparación con aquellos pacientes tratados exclusivamente con TARGA, los mismos autores han comunicado a los pocos meses la persistencia de la infección por el VIH en este grupo de pacientes.

Por tanto la demostración de la utilidad de la IL2 como herramienta que aporta un valor añadido al tratamiento de la infección por el VIH debe ser demostrado todavía y su potencial papel en la erradicación del VIH es muy cuestionable.

Las interrupciones Controladas del Tratamiento

Existen casos aislados de pacientes que tras la suspensión de tratamiento realizan repuntes de carga viral a niveles muy inferiores a sus valores basales, y en algunos casos no presentan carga viral detectable. Estos hallazgos han llevado a plantear estudios reglados de interrupciones estructuradas de tratamiento (STI). Es importante destacar que estos trabajos deben ser realizados bajo condiciones de control estricto debido a los riesgos potenciales que conllevan en cuanto a la emergencia de variantes resistentes o a la posibilidad de diseminación de la infección.

Los resultados publicados hasta el momento son diferentes cuando se considera una infección aguda que una infección crónica. En la situación de infección aguda la suspensión del tratamiento antirretroviral instaurado precozmente permite en la mayoría de los sujetos estudiados un control de la replicación viral que probablemente es debido a la intensa respuesta celular específica frente al VIH que se detecta en estos pacientes. Sin embargo los resultados obtenidos en los pacientes en fase crónica de la enfermedad – que representan la inmensa mayoría de los sujetos seropositivos– son menos alentadores. En la mayoría de pacientes tras la primera interrupción se observa un repunte brusco de la carga viral que alcanza los niveles basales existentes antes del tratamiento en un periodo máximo de 4–6 semanas. Los estudios que han realizado interrupciones repetidas comunican que entre un 20 y 30% de pacientes presentan disminuciones significativas de la carga viral respecto a los niveles basales. El análisis de los estudios actualmente en

desarrollo nos permitirán evaluar la duración de esta respuesta y qué porcentaje preciso de pacientes se beneficiarían de esta estrategia.

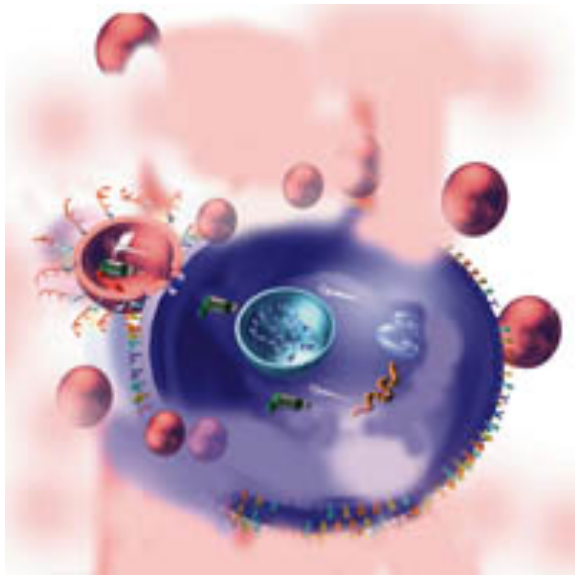
¿Cómo Potenciar la Respuesta Inmune Frente al VIH?

El conocimiento del ciclo vital del virus se ha ido perfeccionando últimamente y gracias a estos datos se puede hoy en día afrontar mejor los aspectos de tratamiento como los de la obtención de una vacuna protectora. Cabe preguntarnos entonces como los científicos serán capaces de elaborar una vacuna eficaz frente al virus cuando la misma infección con el virus completo y en replicación , no es suficiente estímulo para elaborar unas defensas adecuadas.

El tratamiento antiretroviral ataca distintas dianas del VIH como la transcriptasa inversa y la proteasa. Sin embargo, dado que el resultado final de la infección por el VIH es la inducción de una profunda inmunosupresión, una alternativa sería el impedir la destrucción inmunológica o potenciar la respuesta inmune frente al VIH para así contribuir al control de la replicación viral.

Estos abordajes "inmunoestimuladores" se están realizando de forma experimental en ensayos clínicos controlados y hasta el momento es importante señalar que ninguno ha mostrado un beneficio significativo para los pacientes. Es por tanto necesario finalizar los ensayos clínicos en desarrollo antes de poder concluir sobre la utilidad de este tipo de abordaje.

Con Tratamiento Para el Sida



Posibles Estrategias Para Vacunas del VIH

Los investigadores tienen varias estrategias que pueden llevar hacia una vacuna eficaz contra el VIH. Los científicos toman pequeñas partes del virus del VIH para cambiarlas en el laboratorio y crear copias sintéticas. Las vacunas experimentales no usan el virus entero o vivo. No pueden causar el VIH o SIDA. Las vacunas que se están ensayando producen anticuerpos o linfocitos T citotóxicas para combatir infección.

Vacunas Anti VIH

Las vacunas en general y especialmente las vacunas anti VIH contemplan diversos objetivos a conseguir:

- Inmunidad esterilizante; se pretende que una vez que el virus penetre en el organismo, sea neutralizado inmediatamente por el sistema inmune; no cabe duda que esta primera positividad es la más óptima y deseable, sin embargo esto no es factible y muy concretamente en el caso de la infección por VIH.
- Infección transitoria; el virus penetra en el organismo y se mantiene por algún tiempo siendo destruido posteriormente evitando así la aparición de la infección crónica.
- Infección suprimida, Tras la penetración del virus, se multiplica y se mantiene conduciendo a la cronicidad, aunque la respuesta inmune consigue evitar la enfermedad controlando el nivel de la infección y disminuyendo la viremia.

Las estructuras víricas que nos van a interesar especialmente a la hora de obtener una vacuna eficaz son las más superficiales dado que serán las que la respuesta inmune humoral o celular encontrará en el virus completo. En este sentido la proteína gp160 y sus componentes gp120 y gp41 serán las que previsiblemente den lugar a una respuesta protectora más eficaz ya que son precisamente las proteínas que reaccionan específicamente con el componente CD4 presente en las células infectadas. Si se consiguiera bloquear estas glicoproteínas, no se producirían la adhesión ni la penetración del virus y por lo tanto la infección.

Desafortunadamente como ha sido señalado anteriormente, la gp120 y especialmente el anillo V3 contienen unas estructuras que son variables; esta variabilidad hace que la respuesta inmune frente a una estructura no sea protectora frente a la que ha variado.

Las vacunas que utilizan al microorganismo completo o atenuado han sido muy empleadas en la prevención de otras enfermedades infecciosas y constituyen el método clásico; sin embargo, en este caso el empleo de este tipo de vacunas carece de momento de la necesaria seguridad; el ácido nucleico viral podría eventualmente penetrar en la célula y producirse el fenómeno que tratamos de evitar.

Estudios en macacos en los que la delección del gen nef ha sido decisiva para evitar la puesta en marcha del material genético viral, pudiera ser muy útil en el futuro en la vacuna humana. Este mismo problema podrían presentar las recientemente descritas vacunas del DNA desnudo en las que se inocula un segmento de DNA productor de la proteína que se pretende con la idea de que se generen in vivo consiguiendo una mayor eficacia

Uso de Proteínas del Virus en Vacunas

El empleo de las proteínas de membrana pudiera ser muy útil, se viene ensayando con la proteína completa (gp160 o gp120) producida en diferentes vectores de forma recombinante como los péptidos sintéticos, es decir las estructuras específicas (epítopes) de las proteínas responsables de la respuesta inmune.

El empleo de proteínas internas p17, p24 tiene menor interés por tratarse de estructuras que no se exhiben en la partícula vírica completa

El uso de vectores víricos pudiera proporcionar un nuevo enfoque del problema al incorporar el segmento del DNA productor de la estructura interna gp160 gp120 en el genoma de otro microorganismo. Este procedimiento proporciona varias ventajas y especialmente conduce a una respuesta inmune más eficiente especialmente involucrando a las células T citotóxicas, sin embargo se presenta el inconveniente de que no sólo aparece la inmunidad frente a la proteína del VIH que se desea sino también frente al microorganismo vector por lo que en subsiguientes inoculaciones pudieran producirse problemas; por ello el actual enfoque consiste en la inoculación en primer lugar de la vacuna con el vector vivo para continuar en las subsiguientes inoculaciones con las proteínas de membrana recombinantes o en forma de péptidos sintéticos en lo que se han llamado vacunas combinadas.

Tipos de Vacunas

Se clasifican de acuerdo al objetivo a seguir las vacunas se clasifican en:

Profilácticas, se trata de la vacunación clásica, es decir la inoculación de la vacuna en una persona sana susceptible.

Terapéuticas: la vacunación se realiza en el individuo ya infectado; el objetivo es de estabilizar los niveles CD4 consiguiendo una mejoría en el enfermo y por lo tanto limitar la progresión de la enfermedad

Interrupción de la transmisión vertical; conviene recordar que se infectan aproximadamente 15 a 30 % de los recién nacidos de madres infectadas, aproximadamente la mitad de ellos durante la gestación y la otra mitad durante el parto o a través de la leche materna.

La vacuna pediátrica presenta especiales problemas; por una parte presenta, los anticuerpos maternos IgG atraviesan la placenta conduciendo a una dificultad del estudio de la respuesta inmune del recién nacido y además a una inhibición del estímulo antigénico al bloquear la vacuna; por otra parte sabemos que los niños de menos de dos años responden mal a los antígenos carbohidratos y en el caso de las glicoproteínas del VIH el contenido de hidratos de carbono es de aproximadamente 50 %.

Utilizacion de Vacunas Terapéuticas

Previamente a la implantación de las terapias antiretrovirales tipo HAART las vacunas terapéuticas tenían escasas posibilidades de aportar un beneficio a los pacientes con infección por el VIH debido a dos motivos:

- La elevada viremia que hacía improbable un efecto positivo de un inmunógeno idéntico al propio VIH y suministrado en bajas cantidades –a pesar de realizarse la inmunización en presencia de adyacentes.
- El estado de inmunosupresión de los pacientes que dificulta una respuesta inmune adecuada frente al "seudoneoantígeno". Sin embargo, la supresión de la viremia y la reconstitución inmune suponen un nuevo contexto en el que la inmunización puede tener un beneficio potencial si consigue incrementar la memoria inmune frente al VIH en los pacientes vacunados.

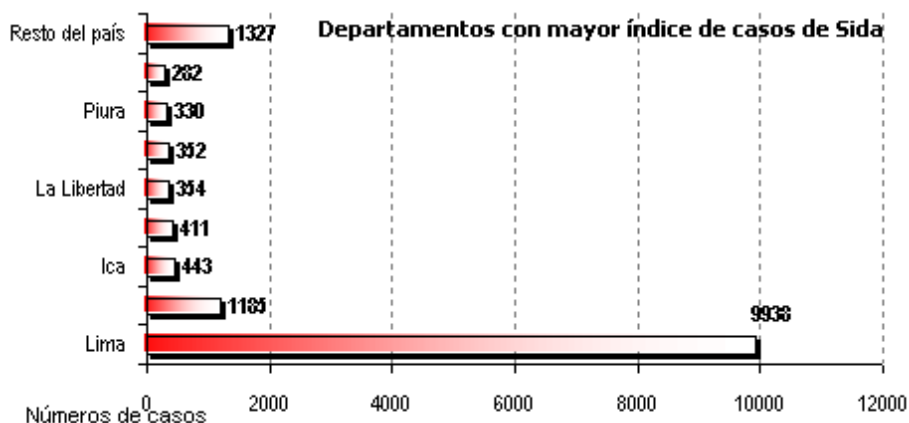
Los datos publicados hasta el momento no son muy alentadores. El único estudio prospectivo no mostró un efecto beneficioso en el grupo con vacunación terapéutica desde el punto de vista clínico. En otros trabajos se detecta un incremento en parámetros de respuesta específica frente al VIH: inducción de CTLs, síntesis de citocinas en respuesta a antígenos virales in vitro, y en algunos ensayos disminución de carga viral. Sin embargo, prácticamente la totalidad de los trabajos presentados son estudios abiertos con una gran heterogeneidad en cuanto al antígeno utilizado, las características de los pacientes y las condiciones de inmunización. Únicamente estudios controlados doble ciego a largo plazo permitirán evaluar la mejora en la respuesta inmune inducida por las vacunas terapéuticas y si estos cambios inmunológicos se traducen o no en un beneficio clínico para los pacientes.

• DESARROLLO TEMÁTICO POR TÍTULOS

1.- Situación Actual de VIH/SIDA en el PERU

El potencial de expansión del VIH/SIDA en el país es enorme debido a la confluencia de factores relacionados con la disminución en el uso de métodos anticonceptivos modernos por cambios en las políticas públicas, el comercio sexual activo sin protección y la baja percepción de riesgo a nivel social, según VÍA LIBRE 2004, Lima y Callao concentran el 70–75% de los afectados, pero los departamentos desde el inicio de la epidemia son Lima, Callao, Ica, Loreto, La Libertad y Ancash.

Fuente: GT ETS/VIH/SIDA OGE – MINSA

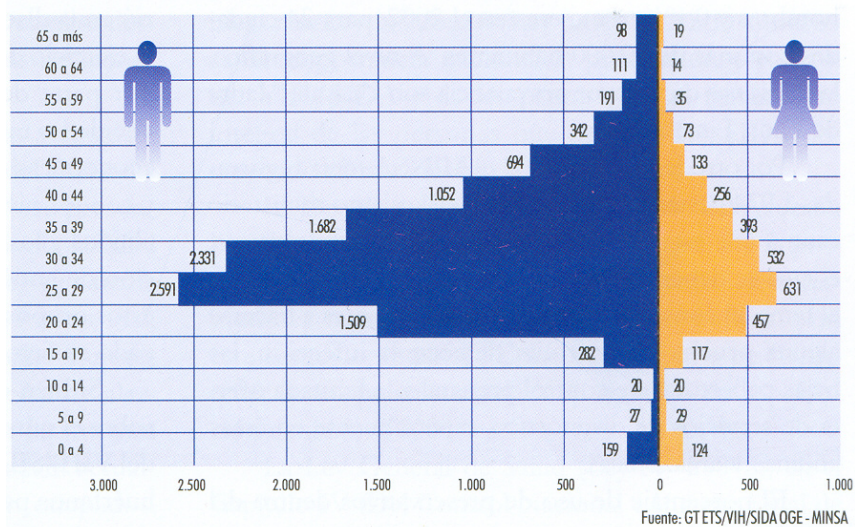


Fuente: Oficina General de Epidemiología – MINSA

En el año 2,000 la tasa de prevalencia de VIH/SIDA en el Perú era de 0,20 %. El MINSA ha registrado 12,981 casos notificados desde 1,983 hasta el 2,003. Según sus propias proyecciones el MINSA estima que hasta el 2,003 hay 76,633 personas viviendo con VIH/SIDA en el Perú, de las cuales 18,000 serían mujeres y 4,500 niños y niñas menores de 15 años. El número de mujeres infectadas con VIH/SIDA aumenta diariamente. De acuerdo con los cálculos del MINSA, el porcentaje de mujeres dentro del total de casos creció de 4 % a 20 % entre 1,987 y el 2,003.

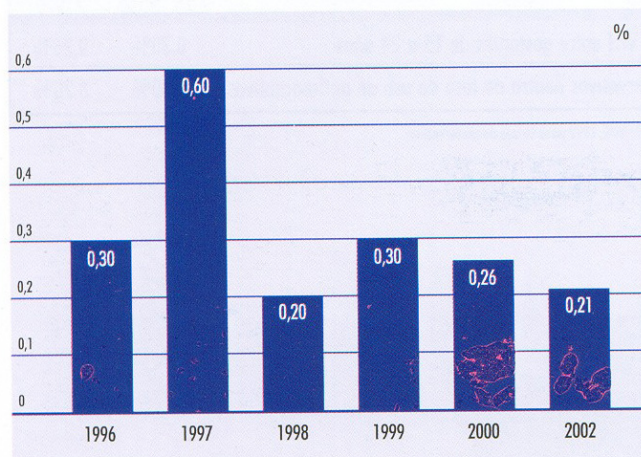
Gráfico 26

Casos de VIH/SIDA por edad y sexo, 1983-2004



La prevalencia de VIH entre las mujeres embarazadas de 15 a 24 años ha sido calculado por tres fuentes y metodologías distintas no comparables durante la década de 1,990, las cuales dan como resultado tasas oscilantes de prevalencia en este grupo.

Gráfico 27
Prevalencia de VIH en mujeres gestantes
de 15 a 24 años



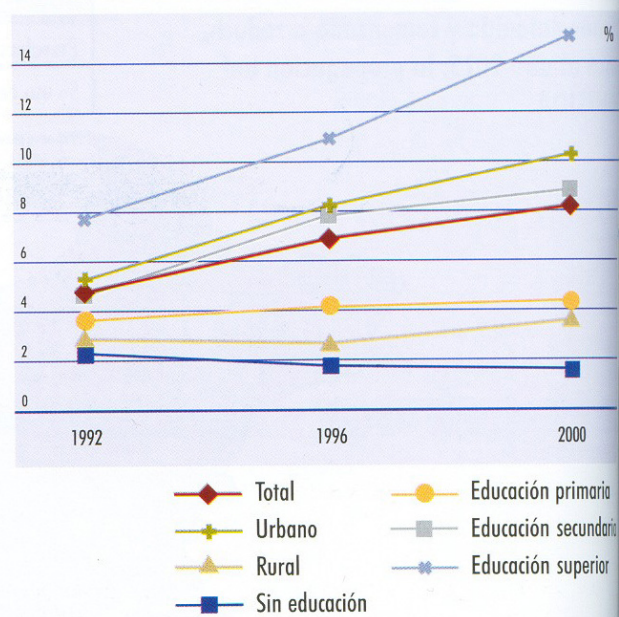
Fuente: para datos 1996-2000, PROCETSS-MINSA; para 2002, datos de OGE-MINSA

Una encuesta más focalizada, la encuesta domiciliaria de ETS y Conducta Sexual realizada por el proyecto PREVEN halló tasas de prevalencia de VIH en adultos jóvenes entre 18 y 29 años de 0,4 % en hombres y 0,1 % en mujeres en el 2,002, para 24 ciudadanos con más de 50,000 habitantes. A nivel geográfico, las regiones con mayor prevalencia son Ucayali, Madre de Dios, Lima y Callao.

Por otro lado en el 2,003 el MINSA tiene registradas 1,974 gestantes seropositivas. El mismo ministerio estima que esta cifra presenta un subregistro altísimo, el cual se debería al velo de estigmatización que rodea el tema, el consecuente miedo de las mujeres a hacerse alguna prueba que permita detectar la infección; las bajas coberturas de control prenatal y la limitada oferta de servicios de diagnóstico especialmente en áreas andinas y amazónicas.

El porcentaje de uso de preservativos dentro del uso de anticonceptivos en mujeres de 15 a 24 años casi se duplicó en la década de 1,990 en el promedio nacional y en las zonas urbanas, más no en el de las áreas rurales. La utilización de preservativos como se ha sugerido en la discusión sobre el ODM 5, está asociada con el ejercicio del derecho a la salud sexual y reproductiva por parte de la mujer y el contexto consecuente de equidad o inequidad de género, con las oportunidades económicas de la mujer, con patrones socioculturales y con los niveles de educación. En los grupos más excluidos y los sectores de ingresos más bajos, la utilización de anticonceptivos es relativamente reducida; en estos grupos el uso del preservativo tiende a ser relegado a favor del uso de métodos más tradicionales.

Gráfico 28
Porcentaje de uso de preservativos dentro de tasa de uso de anticonceptivos en mujeres de 15 a 49 años



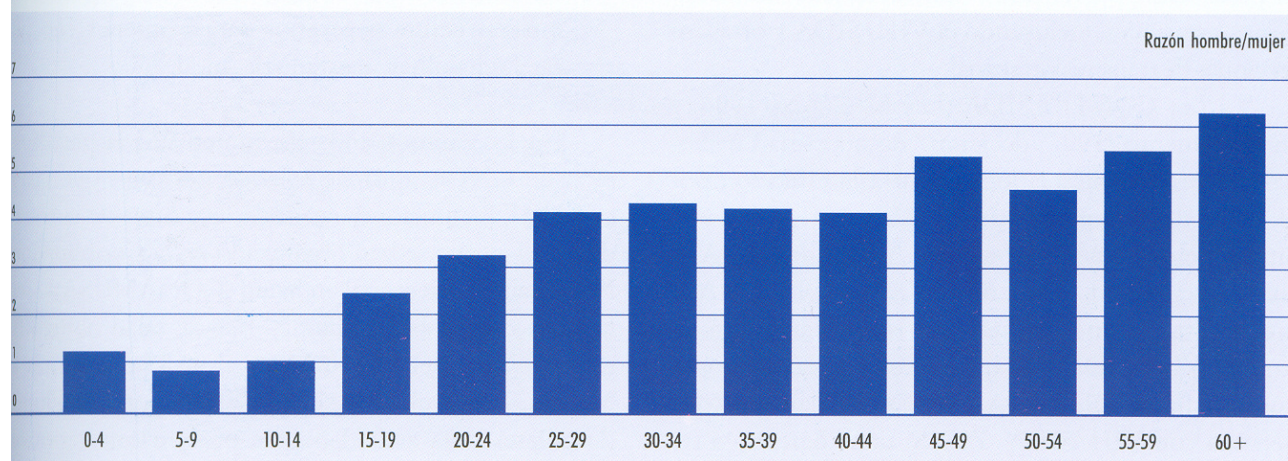
Fuente: GT ETS/VIH/SIDA OGE- MINSA

Si bien el país no cuenta con información oficial sobre el número de niñas y niños huérfanos por causa del VIH/SIDA, el MINSA menciona la cifra de 17,000 huérfanos en el 2,001 en varios reportes. Dada la estigmatización aún persistente, estos huérfanos y huérfanas tienden a ser discriminados en sus escuelas y comunidades, incluso en algunos casos se vulnera su derecho a asistir a la escuela.

El mal ha dejado de ser principalmente un problema de minorías de alto riesgo. La relación hombre/mujer ha variado sustancialmente. El principal modo de transmisión es la vía sexual (87 %) y desde 1,994 la fuente de transmisión principal se desplazó de las relaciones homosexuales a las relaciones heterosexuales.

En cuanto a los grupos etáreos más afectados se tiene que entre 1,983 y 1,999 cerca del 70 % del total acumulado de casos de VIH/SIDA se presentó en adultos de 20 a 39 años; en ese periodo la edad mediana pasó de 38 a 29 años, por lo que se calcula que la infección ocurre entre los 15 y 19 años; así dentro del grupo más afectado se hallan las mujeres en edad y apogeo reproductivo. Esta señal de alarma vá complementada por cambios en las formas principales de transmisión de la enfermedad: actualmente, el primer y segundo lugar están ocupados respectivamente por la transmisión sexual especialmente en relaciones heterosexuales y la transmisión vertical de madre a hijo. El incremento de mujeres en edad reproductiva con seroprevalencia permite proyectar crecimientos sostenidos en el peso de la transmisión vertical.

Gráfico 29

Razón hombre/mujer por grupos de edad entre los casos notificados de VIH/SIDA

Fuente: MINSA: PROCETTS, OGE, hasta el 31 de agosto del 2003

Fuente: GT ETS/VIH/SIDA OGE– MINSA**En conclusión**

El estudio de los mecanismos de daño inmunológico revelan que el VIH es un virus especialmente adaptado para destruir el sistema inmune. Por otra parte, aunque la respuesta inmune es relativamente eficaz en el control de la infección viral, los mecanismos de escape del propio virus –variabilidad, rápido establecimiento de reservorios latentes– hace que estos mecanismos sean insuficientes. En último término asistimos a la enorme dificultad que representa erradicar un virus que infecta una célula central en la generación de la respuesta inmunológica. Sin embargo, el estudio y comprensión de estos mecanismos de daño viral y respuesta inmune frente al VIH nos permitirán diseñar estrategias de inmunización y potenciación inmunológica que contribuyan al control de la replicación viral.

BIBLIOGRAFIA.

- AIDS ALERT. Publicación Mensual Independiente en la prevención y tratamiento del VIH/SIDA. Editorial Sidalac, Mexico ,Vol 07 – 2004
- AIDS. The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Ginebra. Boletín AIS–LAC 2003;66:2
- Bartlett, John G. y Ann K Finkbeiner, Guía para vivir con VIH y SIDA; Johns Hopkins.-- México: Diana, 1996. 464 p.
- Beaman MH, McCabe RE, Wong SY, Remington JS. VIH Y SIDA. Principles and Practice of Infectious diseases, 4th edition. Churchill Livingstone, New York.,1995.pp 2455–2475.
- Broder, Samuel y William Wilkins, Textbook of AIDS Medicine, Washington D.C – U.S.A., 1994.
- Cáceres Palacios C. Evaluación rápida de la situación del SIDA en tres ciudades de Perú en América Latina y el Caribe. México, DF : Funsalud, 1998. p. 121–167.
- Consejo Económico y Social. Discriminación de las personas infectadas con el VIH o de personas con SIDA.-- México: Comisión de Derechos Humanos, 1991.-- 129 p
- CDC. Public Health Service Guidelines for the Management of Health–Care Worker Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. Washington D.C. U.S.A. 1998;47(RR–7):1–28
- Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ) Vigilancia del VIH/SIDA en los países en desarrollo: experiencias y resultados. Eschborn, Alemania : GTZ, abr. 2001. 55 p.
- EsSalud. Carta N° 1406 –SG–ESSALUD–2003 Lima – Perú Mayo 2003.
- OMS / OPS / ORAS – CONHU. Proceso de Negociación conjunta para el Acceso a Medicamentos

- Antiretrovirales y Reactivos en la Subregión Andina, Argentina, México, Paraguay y Uruguay. Lima –Perú Junio 2003.
- Evan W, Robert S. Hogg, Benita Yip, et all. Effect of Medication Adherence on Survival of HIV–Infected Adults Who Start Highly Active Antiretroviral Therapy When the CD4 Cell Count Is 0.200 to 0.350–109 cells/L. Ann Intern Med. 2003; 139: 810–816.
 - Fernández G; Carmen M; et al Cambios en las actitudes y conocimientos de los adolescentes sobre la infección por VIH tras la intervención escolar Aulasida. 1996–1997. Rev Esp Salud Publica; 74(2): 163–176, mar.–abr. 2000.
 - Fuenzalida–Puelma, Hernán, et al. (eds). Aportes de la ética y el derecho al estudio del SIDA.-- Washington, D.C. U.S.A. : Organización Panamericana de la Salud, 1991.-- 304 p. -- (Publicación científica ; 530).
 - Franco Orozco, Magdalena, et al. Guía para enfermeras en la atención del paciente con HIV/SIDA.-- México: CONASIDA, 1993.-- 65 p.
 - García García, y Valdespino Gómez J. Enfermedades de transmisión sexual y SIDA; clínica, laboratorio, psicología y sociología. -- México: Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, 1993.-- 221 p.
 - Grmek, M. Historia del SIDA.-- 2a ed.-- México: Siglo XXI, 1992.-- 349 p.
 - "Infecciones oportunistas en personas con VIH o SIDA ; Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, vol. 121, núm. 5, U.S.A.1996.
 - Izazola–Licea, José Antonio (ed). SIDA: estado actual del conocimiento; basado en la XI Conferencia Internacional sobre SIDA en Vancouver, Canadá. México: Fundación Mexicana para la Salud–Noriega Editores–SIDALAC, 1996.-- 238 pp
 - Kusunoki Fuero Lourdes, Acceso al tratamiento antirretroviral para el VIH–SIDA – FOROSALUD – Lima Perú 2004
 - Luna, Germán y Nieto, Leopoldo (eds.). SIDA, diagnóstico y tratamiento. México: Galo Editores, 1995. -- 392 pp
 - Mann, Jonathan. AIDS in the World; The Global AIDS Policy Coalition.Cambridge: Harvard University Press, 1992.-- 1037 pp
 - Marchetti Lamagni, Raquel, et al. Guía de orientación para informadores VIH/SIDA.-- México: Secretaría de Salud, CONASIDA, 1993. -- 48 p.
 - Oficina de Epidemiología ; Ministerio de Salud del Perú; Situación del VIH/SIDA en el Perú: febrero 2003. Lima , Boletín Epidemiológico Mensual Nro 04, 48pp
 - OMS / OPS / ORAS – CONHU. Proceso de Negociación conjunta para el Acceso a Medicamentos Antiretrovirales y Reactivos en la Subregión Andina, Argentina, México, Paraguay y Uruguay. Junio 2003.
 - OMS; ONUSIDA , Pautas para la vigilancia de las infecciones de transmisión sexual. Ginebra : ONUSIDA, Washington D.C. U.S.A. 1999 – 38pp
 - Organización Panamericana de la Salud. Pautas para la atención clínica de la persona adulta infectada por el VIH. -- Washington, D.C. U.S.A. 1994.
 - Organización Panamericana de la Salud. Pautas para la atención clínica del niño infectado por el VIH 1994.-- Washington, D.C. U.S.A. 1994.
 - ONUSIDA. Situación de la Epidemia del SIDA, Diciembre del 2003
 - Romo, Javier y Salido, Francisco. Manejo del Paciente con HIV; 2ª. Edición; Editorial Manual Moderno. México; 1997. 258 p.
 - OPS. Vigilancia del SIDA en las Américas. Washington D.C. U.S.A, 2002 – 21 pp
 - Revista Gaceta Médica de México, "El SIDA en México y el mundo: una visión integral", vol. 132, suplemento 1, 1996, Vancouver, Canadá, julio 1996.
 - Sande, Merle A. y Volberding, P. A. Manejo médico del SIDA.-- 2a.Edición, Editorial Interamericana, Mexico 1992. -- 445 pp
 - Sepúlveda. J, et al. SIDA, Ciencia y Sociedad en México, Editorial Interamericana Mexico , 1989.-- 507 pp
 - Sepúlveda A., Jaime, et al. SIDA y Derechos Humanos.-- México: Comisión Nacional de Derechos Humanos, Mexico 1992.-- 24 pp.

- Uribe Zúñiga, Patricia y Hernández Tepichin, Griselda. Guía para la atención domiciliaria. Segunda Edición. México: CONASIDA, 1998.— 128 p.
- Uribe Zúñiga, Patricia (ed.). Guía para la atención psicológica de personas que viven con el VIH/SIDA. Segunda Edición. Lima Perú CONASIDA, 1998.106 p.
- Wong SY, Israelski DM, Remington JS. AIDS associated toxoplasmosis. En Sande MA, Volberding PA. The Medical Management of AIDS, 4th Edition WB Saunders Co. Philadelphia, 1995. pp 460–493.