UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO
COMISION DE TRABAJO DE GRADUACION

PROTOCOLO FARMACOLOGICO PARA EL MANEJO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA E INFECCIONES OPORTUNISTAS.

TESIS
PRESENTADA A LAS AUTORIDADES DEL
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS

POR:
DENILSON ISAÍAS MONZÓN OROZCO.

PREVIO A CONFERIRLE EL TITULO DE
MEDICO Y CIRUJANO EN GRADO DE
LICENCIATURA.

No. TELEFONO:
49080277.

ASESOR:
DR. LUIS ROBERTO SANTA MARINA DE LEÓN.
MÉDICO ESPECIALISTA EN VIH.
COLEGIADO NO. 8609.

REVISOR:
DR. MILGEN HERMILIO TUL VELÁSQUEZ.
MASTER EN PEDIATRÍA.
COLEGIADO NO. 13387.

PHD. DR. JUAN JOSÉ AGUILAR SÁNCHEZ. COORDINADOR DE COTRAG.
EXPERTO EN INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN
COLEGIADO NO. 2343.

SAN MARCOS, MARZO 2025.
ID Y ENSEÑAD A TODOS.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS

CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

AUTORIDADES UNIVERSITARIAS

MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO

DIRECTOR:	MsC. Juan Carlos López Navarro.
SECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO:	Licda. Astrid Fabiola Fuentes M.
REPRESENTANTE DOCENTES:	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda M.
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón.
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Br. Luis David Corzo Rodríguez.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN ACADÉMICA

PhD. DR. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Académico y Coordinador del Instituto de Investigaciones CUSAM.
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales	Coordinador Carrera de Técnico en Producción Agrícola e Ingeniero Agrónomo con Orientación en Agricultura Sostenible.
Lic. Heliuv Edilzar Vasquez N.	Coordinador Carrera de Pedagogía y Ciencias de la Educación.
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruíz	Coordinadora Carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura.
Ing. Víctor Manuel Fuentes López	Coordinador Carrera de Administración de Empresas, Técnico y Licenciatura.
Lic. Mauro Estuardo Rodríguez H.	Coordinadora Carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en Ciencias Jurídicas y Sociales.

Dr. Byron Geovany García Orozco	Coordinador Carrera de Médico y Cirujano.
Lic. Nelson de Jesús Bautista López	Coordinador Pedagogía Extensión San Marcos.
Licda. Julia Maritza Gándara González	Coordinadora Extensión Malacatán.
Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez	Coordinadora Extensión Tejutla.
Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista	Coordinador Extensión Tacaná.
PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Instituto de Investigaciones Del CUSAM.
Lic. Mario René Requena	Coordinador de Área de Extensión.
Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel	Coordinador Carrera de Ingeniería.
Lic. Carlos Edelmar Velázquez González	Coordinador Carrera de Contaduría Pública y Auditoria.
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo	Coordinador Carrera de Profesorado Primaria Bilingüe Intercultural.
Lic. Yovani Alberto Cux Chan	Coordinador de la carrera de sociología, Ciencias políticas y Relaciones Internacionales

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

COORDINADOR DE LA CARRERA	Dr. Byron Geovany García Orozco.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS	Ing. Genner Alexander Orozco González.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS SOCIALES	Licda. María Elisa Escobar Maldonado.
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.
COORDINACIÓN DE CIENCIAS CLÍNICAS	Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS

CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

PRESIDENTE	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.
SECRETARIA	Licda. María Elisa Escobar Maldonado.
SECRETARIO	Ing. Genner Alexander Orozco González.
	Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz.
	Dra. María Elena Solórzano.
	Dra. María Rebeca Bautista Orozco.
	Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez.
	Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor.
	Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez.
	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda.
	Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco.
	Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco.
	Dra. Jenny Vannesa Orozco Mínchez.
	Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez.
	Dr. José Manuel Consuegra López.
	Dr. Allan Cristian Cifuentes López.
	Dra. Migdalia Azucena Gramajo.
	Dr. Leonel José Almengor Gutiérrez.
	Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco.
	Dr. José Roberto Sandoval de León.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

TRIBUNAL EXAMINADOR

DIRECTOR	MsC. Juan Carlos López Navarro.
COORDINADOR ACADÉMICO	PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez.
COORDINADOR DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO	Dr. Byron Geovani García Orozco.
ASESOR	Dr. Luis Roberto Santa Marina de León.
REVISOR	Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez.

USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 10 de Enero de 2,025

MSc. Ing. Juan José Aguilar Sánchez
Coordinador, e Integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación
Carrera: Médico y Cirujano
Centro Universitario de San Marcos
San Marcos.

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Oportunidad que aprovecho para informarles que, en mi calidad de Asesor de la presente tesis denominada: **Protocolo Farmacológico Para La Infección Por Virus De Inmunodeficiencia Humana En Pacientes Con Falla Virológica E Infecciones Oportunistas**, donde revisado de forma minuciosa y detallada, indicando **DICTAMEN FAVORABLE,** de acuerdo al reglamento de la comisión Cotrag, de la carrera de Medico y cirujano por el estudiante: Denilson Isaías Monzón Orozco, carnet: 201548827, remitiendo en el mismo para su trámite correspondiente y demás procesos de graduación en esta prestigiosa carrera del CUSA-USAC.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

Dr. Luis Roberto Santa Marina De León
Asesor de Tesis
Colegiado No. 8609
Médico Especialista en VIH.
San Marcos.

DR. LUIS ROBERTO SANTA MARINA
MÉDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO ACTIVO 8,609

CC. Archivo.

USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 18 de febrero de 2,025

MSc. Ing. Juan José Aguilar Sánchez
Coordinador, e Integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación
Carrera: Médico y Cirujano
Centro Universitario de San Marcos
San Marcos.

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Oportunidad que aprovecho para informarles que, en mi calidad de Revisor de la presente tesis denominada**: Protocolo Farmacológico Para el Manejo del Virus De Inmunodeficiencia Humana En Pacientes Con Falla Virológica E Infecciones Oportunistas**, donde revisado de forma minuciosa y detallada, indicando **DICTAMEN FAVORABLE,** de acuerdo al reglamento de la comisión Cotrag, de la carrera de Medico y cirujano por el estudiante: Denilson Isaías Monzón Orozco, carnet: 201548827, remitiendo en el mismo para su trámite correspondiente y demás procesos de graduación en esta prestigiosa carrera del CUSA-USAC.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

Dr. Milgen H. Tul Velásquez
Master en Pediatría
Col. 13,387

Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez
Revisor de Tesis
Colegiado No. 13387
Master en Pediatría.
San Marcos.

CC. Archivo.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
Departamento de San Marcos
Guatemala, Centroamérica

LA INFRASCRITA SECRETARIA DEL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 014-2025, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

ACTA No. 14-2025

En la ciudad de San Marcos, siendo las catorce horas, del día viernes siete de marzo del año dos mil veinticinco, reunidos en el salón Pérgolas del Restaurante Cotzic de la Ciudad de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, PRESIDENTE e integrante de la terna de evaluación y quién suscribe Ing. Genner Alexander Orozco González, SECRETARIO, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Dra. María Elena Solórzano de León, Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz y Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco; el estudiante **DENILSON ISAÍAS MONZÓN OROZCO,** quien se identifica con el número de carnet dos mil quince, cuarenta y ocho mil ochocientos veintisiete **(201548827)**, para motivos de la presente se le denominará SUSTENTANTE; Dr. Luis Roberto Santa Marina de León que actúa como ASESOR y Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez, que actúa como REVISOR del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: **PRIMERO:** Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación de Monografía Médica de Seminario 2 del SUSTENTANTE **DENILSON ISAÍAS MONZÓN OROZCO** previo a autorizar el Informe Final de Monografía Médica del Trabajo de Graduación, denominado: **"PROTOCOLO FARMACOLÓGICO PARA EL MANEJO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA E INFECCIONES OPORTUNISTAS" SEGUNDO**: APERTURA: El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y explica los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 al SUSTENTANTE y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. **TERCERO:** El SUSTENTANTE presenta el título del Trabajo de Graduación: **"PROTOCOLO FARMACOLÓGICO PARA EL MANEJO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA E INFECCIONES OPORTUNISTAS"**; presenta la hoja de vida de su asesor y revisor y explica las razones de cómo elaboró el título el título de su trabajo de graduación, el vídeo de aproximación al problema, árbol de problemas, cuerpo de la monografía médica con sus 8 capítulos, conclusiones, recomendaciones, cronograma de actividades, referencias bibliográficas y anexos. Cada uno de los aspectos fue presentado de manera ordenada y coherente. **CUARTO:** Luego de escuchar al SUSTENTANTE, El PRESIDENTE de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora someter a interrogatorio al SUSTENTANTE, Dr. Manglio Alejandro Ruano felicita por su presentación, pero recomienda mejorar sus conclusiones; Dra. María Elena Solórzano de León, felicita al SUSTENTANTE, pero recomienda sintetizar el trabajo para enfocarse más en el tema de estudio. El ASESOR felicita al SUSTENTANTE sobre todo por el manejo y preparación en el tema estudio; el REVISOR felicita al SUSTENTANTE y se compromete a apoyar al SUSTENTANTE en los cambios planteados. El PRESIDENTE, manifiesta que deben de hacerse correcciones sugeridas por la terna de COTRAG. **QUINTO:** El PRESIDENTE de la COTRAG, solicita a los miembros de la terna evaluadora la boleta de evaluación para verificar la calificación obtenida en el Seminario 2 del SUSTENTANTE para trasladar la nota final y así poder deliberar sobre la APROBACIÓN O REPROBACIÓN del Informe Final de Seminario 2 de

Graduación del SUSTENTANTE. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN anotan las correcciones sugeridas en los ejemplares presentados y son entregadas al SUSTENTANTE para que proceda a hacer los cambios. **SEXTO:** Se informa al SUSTENTANTE, ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de OCHENTA PUNTOS (80). Por lo tanto, se da por APROBADO el Seminario 2. Sin embargo, se les comunica a las partes que previo a la autorización del informe final, deberá hacer los cambios respectivos, que deben ser discutidos, revisados, presentados y autorizados por el ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación y comunicárselo inmediatamente a la COTRAG. EL ASESOR y REVISOR hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan a la SUSTENTANTE por el resultado obtenido. **SÉPTIMO:** En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica al estudiante que fue **APROBADO EL SEMINARIO 2** de **DENILSON ISAÍAS MONZÓN OROZCO,** titulado **"PROTOCOLO FARMACOLÓGICO PARA EL MANEJO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA E INFECCIONES OPORTUNISTAS"**. Por lo cual, se AUTORIZA realizar los trámites correspondientes para la aprobación de la orden de impresión del informe final de graduación y trámites de graduación, previamente deberá realizar los cambios sugeridos. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. DAMOS FE.

(FS) ilegibles Denilson Isaías Monzón Orozco, Dr. Luis Roberto Santa Marina de León, Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez, Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz, Dra. María Elena Solórzano de León, Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco, Ing. Juan José Aguilar Sánchez e Ing. Genner Alexander Orozco González.

A SOLICITUD DEL INTERESADO SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A ONCE DÍAS DEL MES DE MARZO DEL AÑO DOS MIL VEINTICINCO.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Comisión Trabajos de Graduación CUSAM - USAC CARRERA MEDICINA San Marcos

Licda. María Elisa Escobar Maldonado
Secretaria Comisión de Trabajos de Graduación

CC. archivo

USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos | CUSAM
COORDINACIÓN ACADÉMICA

Transc.COACUSAM-120-2025
13 de marzo 2025

ESTUDIANTE: DENILSON ISAÍAS MONZÓN OROZCO
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO.
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.18) del Acta No. 005-2025**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 12 de marzo de 2025, que dice:

"QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.18) La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-16-2025, de fecha 11 marzo de 2025, suscrita por el Dr. Byron Geovany García Orozco, Coordinador Carrera Médico Cirujano, a la que adjunta solicitud del estudiante: DENILSON ISAÍAS MONZÓN OROZCO, Carné No. 201548827, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN** DE LA TESIS PROTOCOLO FARMACOLÓGICO PARA EL MANEJO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA E INFECCIONES OPORTUNISTAS, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinador de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN** DE LA TESIS PROTOCOLO FARMACOLÓGICO PARA EL MANEJO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA E INFECCIONES OPORTUNISTAS, al estudiante: DENILSON ISAÍAS MONZÓN OROZCO, Carné No. 201548827, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO."
Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS

PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez
Coordinador Académico

c.c. Archivo
REOS/ejle

DEDICATORIA

A DIOS: A mi padre celestial porque siempre me acompaña en todo momento y en todo lugar Dios nunca me ha desamparado y siempre puedo confiar en él, Dios es mi pastor y nada me faltara esa es la verdad y no hay nada más dulce que la verdad de nuestro padre celestial y que sea su voluntad no la mía.

A MIS PADRES: Mis padres son muy buenos conmigo a pesar de que algunas ocasiones sea rebelde, nunca me dejaron solo cuando tenía algún inconveniente, porque siempre estuvieron y están para apoyarme a pesar de algunas pequeñas adversidades ellos son la razón que siga en el buen camino.

A MIS HERMANOS: Aunque seamos completamente distintos cada uno de nosotros el apoyo que nos brindamos es parte fundamental para tener estabilidad mental y saber que así es la vida no hay de qué preocuparse cuando todo tiene solución.

A MI NOVIA: Gracias a mi linda novia por tener una paciencia infinita y entender la eventualidades que paso para lograr formarme como un buen médico de la Gloriosa Universidad San Carlos de Guatemala y siempre apoyarme y regalarme comida.

A MIS AMIGOS: Durante mis años de formación en la carrera de médico y cirujano de la Universidad San Carlos de Guatemala del Centro Universitario de San Marcos encontré a muy buenos amigos, lamentablemente muy pocos se quedaron y lamento mucho en el alma que unos de mis mejores amigos decidiera marcharse ya que no había competencia en el aula todo era aburrido pero por ellos lo hemos logrado.

A MIS AMIGOS FALLECIDOS: La vida en muchas ocasiones es injusta y a ellos no les tocaba irse de este mundo de la manera tan triste, pero en memoria de ellos vamos a lograr cumplir las metas de cada uno de ellos.

INDICE GENERAL.

Tabla de contenido

1 TITULO.....xx

2. RESUMEN.....xxi

SUMMARY.....xxii

3. INTRODUCCION......1

4. NOMBRE DEL PROBLEMA.....4

5. ARBOL DE PROBLEMA.....5

6. OBJETIVOS.....6

6.1 OBJETIVO GENERAL:.....6

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....6

7. CUERPO DE LA MONOGRAFIA MÉDICA.....7

7.1 CAPITULO 1: VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....7

7.1.1 Origen del VIH......7

7.1.2 Epidemiologia.....8

7.1.3 Distribución Global Actual......9

7.1.4 Familia de Retrovirus.....9

7.1.5 Mecanismo de Transmisión.....10

7.1.6 Patogénesis del VIH.....10

7.1.6.1 Infección Aguda y Agotamiento de Células CD4+.....11

7.1.6.2 Establecimiento de un Reservorio Viral Latente.....12

7.1.6.3 Inmunidad del Huésped.....12

- **Células T CD4 Especificas del virus**.....13
- **Genética del Huésped y Control Viral.**.....13

7.1.2 Organización Genómica del VIH.....14

7.1.7.1 Biología de la Infección por VIH.....15

7.1.7.2 Replicación y Tropismo.....15

- **Infección por VIH-1 de Linfocitos T CD4+**.....16
- **Infección por VIH-1 de Macrófagos y Células Dendríticas**.....16

7.1.7.3 Biología Molecular de Replicación del VIH.....17

7.1.7.4 Unión y Entrada del Virus Las Glicoproteínas ENV.....18

- **Interacciones entre la unión de CD4 y los correceptores**.....18

7.1.7.5 Fusión de Membrana 19
- **Tráfico de la cápside del VIH después de la entrada** 19

7.1.7.6 Transcripción Inversa 20
7.1.7.7 Importación Nuclear 21
7.1.7.8 Bloqueos de Post Entrada 21
- **Proteínas TRIM5α y TRIMCyp** 22
- **Proteína Mx2** 22
- **Proteína SAMHD1** 22

7.1.7.9 Integración viral 23
7.1.7.10 Expresión de Genes Virales 23
- **Proteína SP1** 24
- **Proteína NF-Kb** 24
- **Proteína NFAT** 25
- **Proteína AP-1** 25

7.1.7.11 Ensamblaje y Liberación del Virus, Las Proteínas Gag 26
- **Matriz: unión a membrana, orientación de gag e incorporación de env** 26
- **Cápside (CA): multimerización de gags y formación de la cápside** 27
- **Nucleocápside (NC): encapsidación de ARN, multimerización de gag y actividad de chaperonas de ácidos nucleicos** 27

7.1.7.12 Incorporación de Glicoproteínas Env en Viriones 28
7.1.7.13 Proteasa Proteínas de la Maduración del VIH 28
7.1.7.14 Proteínas Accesorias 29
- **Proteína VIF** 29
- **Proteína VPR** 30
- **Proteína VPX** 30
- **Proteína VPU** 31
- **Proteína NEF** 31

7.1.8 Clasificación de los Virus de Inmunodeficiencia Humana 32
7.1.8.1 Virus de inmunodeficiencia humana-1 32
- **Grupos de VIH-1** 33
- **VIH-1 M** 33
- **VIH-1 N, O y P** 34

7.1.8.2 Virus de inmunodeficiencia humana-2 34

7.1.8.3 Recombinantes de VIH 35
7.2 CAPITULO 2: MANIFESTACIONES CLINICAS DE VIH 36
7.2.1 Características Clínicas del VIH 36
7.2.1.1 Infección Primaria Asintomática 37
7.2.1.2 Síndrome Retroviral 37
7.2.1.3 Infección Crónica 38
- **Enfermedades Dermatológicas Asociadas a VIH** 38
- **Enfermedades Neurológicas Asociadas a VIH** 39
- **Mecanismo de Caballo de Troya del VIH para infectar las Neuronas** 39
- **Enfermedades oftalmológicas asociadas a VIH** 40
- **Enfermedades de la Bucofaríngе y aparato digestivo asociadas a VIH** 40
- **Enfermedades Cardiovasculares asociadas a VIH** 41
- **Enfermedades del Aparato Respiratorio asociadas a VIH** 42
- **Enfermedades del Riñón y Sistema Genito-urinario asociado a VIH** 42
- **Enfermedades del Sistema Endocrino asociados a VIH** 43
- **Enfermedades del Sistema Hematopoyético asociados a VIH** 43
- **Enfermedades Inmunitarias y Reumatológicas asociadas a VIH** 44
- **Enfermedades oncológicas asociadas a VIH** 45
- **Síndrome de Desgaste** 45

7.3 CAPITULO 3: INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES CON LA INFECCION DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA 46
7.3.1 Mycobacterium Tuberculosis 47
7.3.1.1 EPIDEMIOLOGIA ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS 47
7.3.1.2 Mecanismo de Transmisión de la Tuberculosis 48
7.3.1.3 Patogénesis de la Tuberculosis 49
7.3.1.4 Cuadro Clínico de la Tuberculosis pulmonar 52
7.3.1.5 Tuberculosis Extra pulmonares 53
7.3.1.6 Tuberculosis y VIH 53
7.3.2 Infecciones Micóticas Oportunistas 54
7.3.2.1 Características fisiopatológicas de las infecciones fúngicas 55
- **Pneumocystosis** 56
- **Histoplasmosis** 57
- **Coccidiodomicosis** 58

- **Candidiasis** 59
- **Criptococosis** 60

7.3.2.2 Infecciones Fúngicas y VIH 61

7.3.3 Infecciones Parasitarias Oportunistas 61

7.3.3.1 Características Fisiopatológicas de las Infecciones Parasitarias 62

- **Toxoplasma Gondii** 62
- **Taenia Solium / Taenia Saginata** 64

7.3.3.2 Infecciones Parasitarias y VIH 65

7.3.4 Infecciones Virales Oportunistas 65

7.3.4.1 Características Fisiopatológicas de las Infecciones Virales 66

- **Citomegalovirus** 67
- **Epstein Barr Virus** 68
- **Virus JC** 69

7.3.4.2 Infecciones Virales y VIH 69

7.4 CAPITULO 4 Diagnostico de VIH e Infecciones Oportunistas 70

7.4.1 Diagnóstico para Tuberculosis 72

7.4.2 Diagnóstico para Infecciones Micóticas 73

7.4.3 Diagnóstico para infecciones parasitarias 75

7.4.4 Diagnóstico para infecciones virales 75

7.5 CAPITULO 5 Tratamiento Antirretroviral para VIH 76

7.5.1 Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de los Nucleosidos y Nucleótidos 77

7.5.1.1 Zidovudina 77

7.5.1.2 Estavudina 78

7.5.1.3 Lamivudina 79

7.5.1.4 Emtricitabina 79

7.5.1.5 Abacavir 80

7.5.1.6 Didanosina 81

7.5.2 Inhibidor Nucleótido de la Transcriptasa Inversa 81

7.5.2.1 Tenofovir 82

7.5.3 Inhibidores No Nucleosidos de la Transcriptasa inversa 83

7.5.3.1 Efavirenz 84

7.5.3.2 Nevirapina 84

7.5.3.3 Etravirina 85
7.5.3.4 Rilpivirina 85
7.5.4 Inhibidores de Proteasa 86
7.5.4.1 Indinavir 87
7.5.4.2 Nelfinavir 87
7.5.4.3 Ritonavir 88
7.5.4.3 Saquinavir 89
7.5.4.4 Lopinavir 89
7.5.4.5 Fosampronavir 90
7.5.4.6 Atazanavir 91
7.5.4.6 Tipranavir 92
7.5.4.7 Darunavir 93
7.5.5 Inhibidores de Integrasa 94
7.5.5.1 Raltegravir 94
7.5.5.2 Dolutegravir 95
7.5.5.3 Elvitegravir 96
7.5.5.4 Bictegravir 96
7.5.6 Inhibidores de Fusión 97
7.5.6.1 Enfuvirtida 97
7.5.6.2 Maraviroc 98
7.6 CAPITULO 6. Falla Virológica 99
7.6.1 Factores que Producen una Falla Virológica 99
7.6.1.1 Respuesta Virológica Incompleta 100
7.6.1.2 Rebote Virológico 100
7.6.1.3 Viremia Persistente de bajo nivel 100
7.6.1.4 Complicaciones de la Falla Virológica 101
7.6.1.5 Manejo del Paciente con Falla Virológica 101
7.6.1.6 Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune 102
7.7 CAPITULO 7. Tratamiento para las Infecciones Oportunistas y relación con el uso de Antirretrovirales 104
7.7.1 Tratamiento para Tuberculosis 104
7.7.1.1 Etambutol 104
7.7.1.2 Isoniazida 105

7.7.1.3 Pirazinamida 107
7.7.1.4 Rifampicina 108
7.7.1.5 Esquemas antituberculosos en conjunto con Tratamientos Antirretrovirales 109
7.7.2 Tratamientos Antimicóticos 109
7.7.2.1 Anfotericina B 110
7.7.2.2 Fluconazol 112
7.7.2.3 Tratamientos antifungicos en conjunto a tratamientos antirretrovirales 113
7.7.3 Tratamientos Antiparasitarios 113
7.7.3.1 Albendazol 114
7.7.3.2 Mebendazol 115
7.7.3.3 Pamoato de pirantel 115
7.7.3.4 Pirimetamina 116
7.7.3.5 Prazicuantel 117
7.7.3.6 Tratamientos antiparasitarios en conjunto con Tratamientos Antirretrovirales 118
7.7.4 Tratamiento Antiviral 118
7.7.4.1 Aciclovir 118
7.7.4.2 Ganciclovir 119
7.7.4.3 Tratamientos Antivirales en conjunto a Tratamientos Antirretrovirales 120
7.8 CAPITULO 8. Avances en el Tratamiento Médicos para VIH, Posibles terapias para curar la enfermedad y Vacuna para VIH 121
7.8.1 Inhibidores de la cápside viral 121
7.8.1.1 Lenacapavir 121
7.8.2 Inhibidores de posfijacion 123
7.8.2.1 Ibalizumab 123
7.8.3 Cabotegravir/Rilpivirine 123
7.8.4 Amdoxovir 124
7.8.5 Posibles vacunas contra VIH. 124
7.9 CAPITULO 9. Analisis 125
8. CONCLUSIONES 135
9. RECOMENDACIONES 136

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....139
12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 140

1 TITULO.

PROTOCOLO FARMACOLOGICO PARA EL MANEJO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA E INFECCIONES OPORTUNISTAS.

2. RESUMEN.

El virus de inmunodeficiencia humana infecta y mata directamente células que son fundamentales para una respuesta inmunitaria eficaz. Mediante la interacción directa entre la envoltura viral y su receptor celular, CD4 y el correceptor de quimiocina, CCR5 o CXCR4, este virus infecta células clave de la respuesta inmunitaria adaptativa, lo que explica que las manifestaciones clínicas de la enfermedad sean una profunda supresión inmunitaria. El curso de la enfermedad varía enormemente entre las personas infectadas.

La coordinación óptima de las respuestas de los anticuerpos y de los linfocitos T CD8 depende de la presencia de células T CD4 específicas del virus. Sin embargo, estas células también son el objetivo principal de la infección por VIH y la disminución asimétrica de subconjuntos funcionales específicos puede influir en su función auxiliar. Aunque los datos sugieren que las células T CD4 específicas del VIH están enriquecidas con ADN proviral del VIH, la mayoría de las células T específicas del VIH no están infectadas.

La inmunodeficiencia progresiva causada por la pérdida progresiva de linfocitos T CD4+ es la base de las manifestaciones clínicas cardinales de la infección por VIH-1. Las innumerables infecciones oportunistas y neoplasias malignas características del SIDA son consecuencia del profundo defecto resultante en la inmunidad celular. Además, varios síndromes clínicos son atribuibles directamente a la infección de órganos específicos por el VIH-1.

El tratamiento farmacológico antirretroviral y de las infecciones oportunistas pueden ser administradas en conjunto pero para ello existen condiciones que pueden validar esta decisión, debido a que las interacciones farmacológicas e inmunológicas pueden ser inciertas en algunos casos, al existir el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune recuerda que los efectos adversos pueden ser fatales en el paciente, para ello se recomienda.

Palabras clave: Virus de Inmunodeficiencia Humana, Falla Virológica, Antirretroviral, Infecciones oportunistas y Linfocito.

SUMMARY.

Human immunodeficiency virus directly infects and kills cells that are critical for an effective immune response. Through direct interaction between the viral envelope and its cellular receptor, CD4, and the chemokine coreceptor, CCR5 or CXCR4, this virus infects key cells of the adaptive immune response, which explains the clinical manifestations of the disease, which are profound immune suppression. The course of the disease varies widely among infected individuals.

Optimal coordination of antibody and CD8 T cell responses depends on the presence of virus-specific CD4 T cells. However, these cells are also the primary target of HIV infection, and asymmetric depletion of specific functional subsets may influence their helper function. Although data suggest that HIV-specific CD4 T cells are enriched with HIV proviral DNA, the majority of HIV-specific T cells are not infected.

Progressive immunodeficiency caused by the progressive loss of CD4+ T lymphocytes is the basis of the cardinal clinical manifestations of HIV-1 infection. The innumerable opportunistic infections and malignancies characteristic of AIDS are a consequence of the resulting profound defect in cellular immunity. In addition, several clinical syndromes are directly attributable to HIV-1 infection of specific organs.

Antiretroviral drug treatment and opportunistic infections can be administered together, but there are conditions that can validate this decision, because drug and immunological interactions may be uncertain in some cases, as there is Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, remember that the adverse effects can be fatal in the patient, for this reason it is recommended.
Keywords: Human Immunodeficiency Virus, Virological Failure, Antiretroviral, Opportunistic Infections and Lymphocyth.

3. INTRODUCCION.

La infección causada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es una de las enfermedades infecciosas más fascinantes de la Infectologia Medica, teniendo durante un largo tiempo a los Médicos y Científicos en una constante lucha para poder descifrar todos sus secretos biológicos y conocer de manera clara su origen, desarrollo, composición, Mecanismos de Reproducción, Sistemas de evasión y su amplio espectro de mutaciones que la acreditan como un verdadero reto al mundo de la Medicina. Entender su Mecánica fisiopatológica en los Linfocitos CD4+ y su proceso de inhabilitar de manera parcial o completa al Sistema Inmunológico para su reproducción y por consiguiente su capacidad de infectar a un nuevo huésped.

La virología médica que se encarga del estudio de los virus patógenos en los seres humanos analiza las mecánicas infecciosas y su forma de limitar y evadir la respuesta inmunológica del huésped, esto aplicaría para todos los virus en teoría, pero el Virus de Inmunodeficiencia Humana rompe este proceso ya que existe un conjunto de secuencias y mecánicas que convierte a la familia de los Retrovirus en un sistema único debido a una proteína denominada Transcriptasa Inversa, esta proteína rompe el esquema clásico de reproducción viral en el huésped por el simple hecho de que la célula diana del Virus de Inmunodeficiencia Humana son los Linfocitos CD4+.

Los procesos virológicos que llevan a la sistemática eliminación de los Linfocitos CD4+ por el Virus de Inmunodeficiencia Humana permiten que otros agentes patógenos actúen en el huésped ocasionando una condición de desgaste inmunológico y acelerando el deterioro del anfitrión, estas enfermedades se les denominan Infecciones Oportunistas debido a que aprovechan que el huésped esta inmunocomprometido para actuar, el repertorio de estas infecciones es amplio y diverso, en este caso hablaremos de las infecciones oportunistas más comunes y estudiadas en la actualidad como es el caso de Tuberculosis, Infecciones Fúngicas como son la Histoplasmosis, Coccidioidomicosis, Candidiasis, Pneumocystosis, Infecciones Parasitarias e Infecciones virales.

El Virus de Inmunodeficiencia Humana en pediatría y en las pacientes en proceso de gestación son un reto complejo y delicado debido a que la infección suele ser muy agresivo en estos pacientes, ya que existen muchos factores que pueden desencadenar fallos inmunológicos catastróficos en el huésped y que en la mayoría de los casos suelen ser irreversibles, por estas razones que se detallaran en el contenido explicara porque son los candidatos perfectos para desarrollar VIH Avanzado antiguamente llamado Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y cabe recalcar que la utilización de las siglas (SIDA) actualmente está en un proceso de desuso debido a que existe mucha controversia en la población.

Actualmente existe un amplio repertorio de medicamentos Antirretrovirales que son utilizados para combatir esta enfermedad y los esquemas antirretrovirales están divididos en la clásica triple terapia para maximizar el efecto de controlar la carga viral de los pacientes, esto ha representado una taza de éxito relativo debido que existen varios factores que contribuyen a la resistencia a los antirretrovirales y este proceso se denomina Falla Virológica cuando la carga viral está por encima de 200 copias por mililitro pero en ocasiones estas cifras son exageradamente altas, otras de las limitantes es cuando existe una infección oportunista o varias infecciones en el huésped y esto conlleva a la aparición de una condición denominada Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.

El tratamiento farmacológico antirretroviral y de las infecciones oportunistas pueden ser administradas en conjunto pero para ello existen condiciones que pueden validar esta decisión, debido a que las interacciones farmacológicas e inmunológicas pueden ser inciertas en algunos casos, al existir el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune recuerda que los efectos adversos pueden ser fatales en el paciente, para ello se recomienda una anamnesis completa y estudios de laboratorio recientes y el seguimiento estricto del paciente.

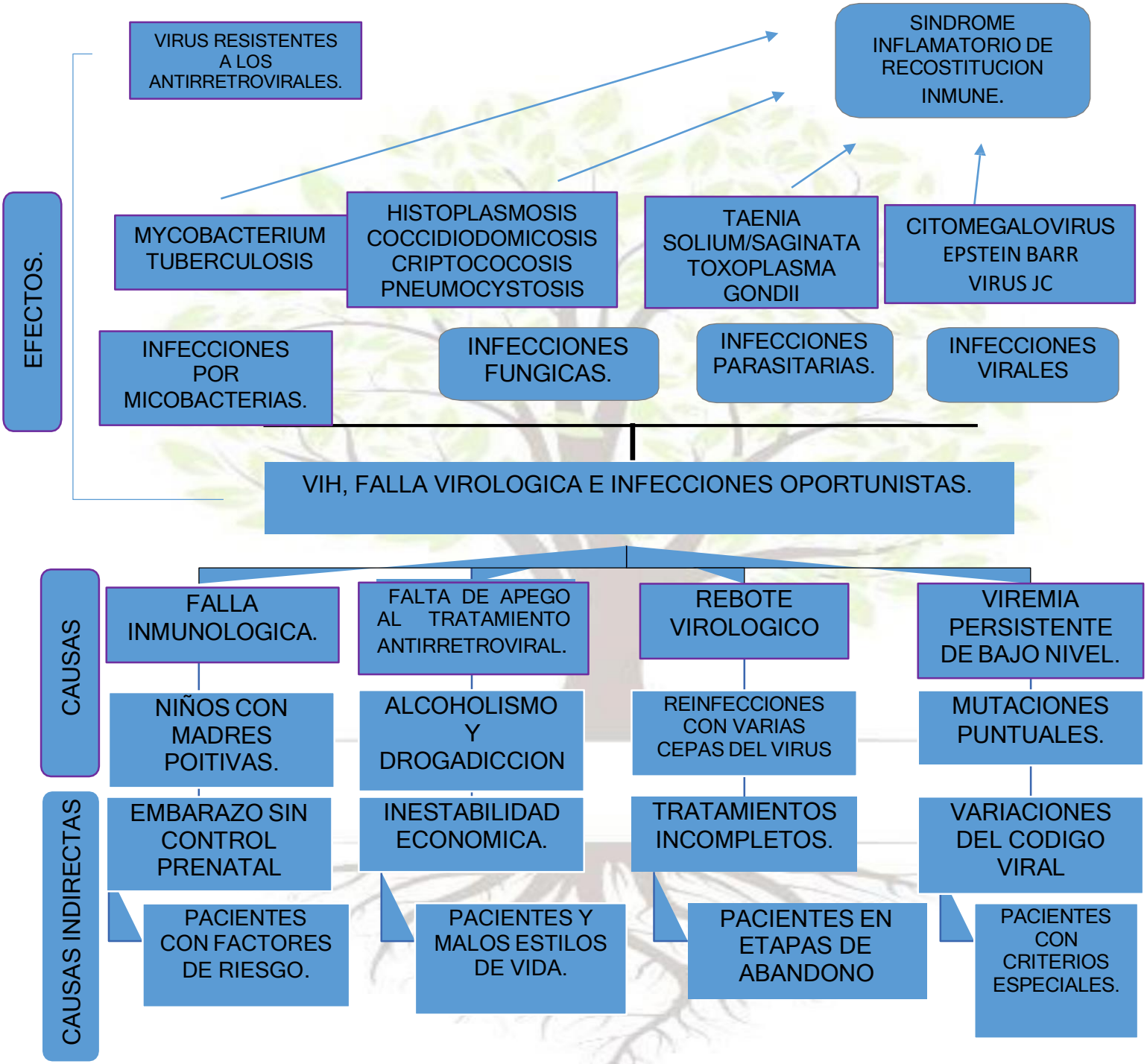
Actualmente la búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos para combatir al Virus de Inmunodeficiencia Humana ha obtenido frutos y las apariciones de nuevos tratamientos menos invasivos han brindado una luz de mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad, aunque cabe recalcar que el futuro es incierto y que los avances médicos han mejorado, la realidad es que esta enfermedad no será eliminada en un largo periodo de tiempo debido a la naturaleza del ser humano y que los esfuerzos para controlar esta enfermedad en ocasiones son infructuosos y las razones son más sencillas de lo que uno pueda pensar pero una cosa es cierta y es que al final todos estamos expuestos a poder contagiarnos y dependerá de nosotros romper el ciclo de esta enfermedad.

4. NOMBRE DEL PROBLEMA.

VIH, FALLA VIROLOGICA E INFECCIONES OPORTUNISTAS.

5. ARBOL DE PROBLEMA.

Figura 1. Árbol de problemas de Monografía Médica 2025.



FUENTE: Elaboración propia 2025.

6. OBJETIVOS.

6.1 OBJETIVO GENERAL:

6.1.1 Describir un protocolo farmacológico para el manejo del Virus de Inmunodeficiencia Humana en pacientes con falla virológica e infecciones oportunistas.

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

6.1.2 Identificar los procesos que conlleva al desarrollo de la falla virológica en pacientes con tratamiento antirretroviral.

6.1.3 Interpretar las características fisiopatológicas de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y los mecanismos que logran la evasión inmunológica.

6.1.4 Determinar las causas principales que llevan al fallo inmunológico y el consecuente deterioro del sistema inmunológico.

6.1.5 Conocer la relación del virus de inmunodeficiencia humana y las infecciones oportunistas en el organismo.

7. CUERPO DE LA MONOGRAFIA MÉDICA.

7.1 CAPITULO 1: VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

A finales de los años 1970 y principios de los años 1980, personas previamente sanas en los Estados Unidos y Europa presentaron síntomas de disfunción inmunológica, incluyendo linfadenopatía generalizada, infecciones oportunistas y una variedad de cánceres inusuales (linfoma no Hodgkin y sarcoma de Kaposi). Un hallazgo de laboratorio acompañante común en los individuos afectados fue una marcada disminución del subconjunto de linfocitos T CD4+ en la sangre periférica.

Gallo y sus colegas denominaron a este virus de la leucemia de células T humanas tipo III (HTLV-III) para distinguirlo de los HTLV-1 y HTLV-2 no citopáticos y obtuvieron la primera evidencia serológica que vincula la exposición a retrovirus similares a LAV con individuos inmunodeficientes de los diversos grupos en riesgo. El nuevo retrovirus, asociado con el SIDA en los Estados Unidos, Europa y África central, y que exhibe características morfológicas y genéticas típicas del género lentivirus fue denominado virus de la inmunodeficiencia humana o VIH (y posteriormente VIH-1). En 1986, se recuperó un retrovirus humano relacionado pero inmunológicamente distinto (ahora llamado VIH-2) de individuos que residían en varios países de África occidental. [1]

7.1.1 Origen del VIH.

El origen del VIH-2 fue resuelto primero. El VIH-2 fue encontrado primero, y todavía es más común, entre individuos de África occidental. En 1989, un SIV estrechamente relacionado fue encontrado en un mono, el mangabey fuliginoso cuya distribución natural está en África occidental. Otros ejemplos de este virus, denominados SIVsmm, fueron encontrados pronto en otros mangabeys fuliginosos cautivos y luego en individuos de la naturaleza de las áreas endémicas en cuestión.

Después del aislamiento, clonación molecular y clasificación inicial del VIH-1, se descubrieron varios lentivirus de primates genéticamente distintos y se determinaron sus

relaciones filogenéticas con el VIH-1. Por ejemplo, se demostró que los virus aislados de macacos cautivos o especies de monos salvajes en África poseen morfologías de partículas y organizaciones genómicas similares a las del VIH-1. [2]

Los análisis filogenéticos iniciales de las secuencias virales obtenidas mediante muestreo no invasivo revelaron dos puntos clave. En primer lugar, entre los virus recién descritos había dos clados de cepas extremadamente relacionadas con los grupos M y N del VIH-1, respectivamente. En segundo lugar, las cepas de SIVcpz mostraron agrupamiento filo geográfico; es decir, múltiples cepas obtenidas de cualquier ubicación formaron grupos monofiléticos, mientras que los sitios de muestra separados por barreras geográficas (típicamente grandes ríos) fueron discordantes con respecto a la presencia o ausencia de infecciones por SIV, o presentaron cepas de SIV que no estaban especialmente relacionadas. [1]

7.1.2 Epidemiologia.

Desde el inicio de la epidemia, 84,2 millones de personas han contraído la infección por VIH, y 41,1 millones de ellas han muerto de complicaciones relacionadas con el sida. La incidencia global de VIH ha disminuido lentamente pese a los grandes avances en las estrategias de prevención en la transmisión del VIH. Las nuevas infecciones se han reducido en un 54% desde el pico máximo en 1996 y un 32% desde 2010. ONUSIDA estimó que en 2022 aproximadamente 39 millones de personas vivían con VIH/sida.

Estadísticas mundiales sobre el VIH a finales del año 2023. En 2023, 39,9 millones [36,1 millones–44,6 millones] de personas en todo el mundo vivían con el VIH. En 2023, 1,3 millones [1 millón–1,7 millones] de personas contrajeron la infección por el VIH. En 2023, 630 000 [500 000–820 000] personas murieron por enfermedades relacionadas con el sida. En 2023, 30,7 millones de personas [27–31,9 millones] tenían acceso a terapia antirretroviral. Desde el inicio de la epidemia, 88,4 millones [71,3 millones–112,8 millones] de personas se han infectado con el VIH. 42,3 millones [35,7 millones–51,1 millones] de personas han muerto por enfermedades relacionadas con el SIDA desde el comienzo de la epidemia. [12]

7.1.3 Distribución Global Actual.

Desde el comienzo de la epidemia, 88,4 millones [71,3–112,8 millones] de personas han sido infectadas por el virus VIH y alrededor de 42,3 millones [35,7–51,1 millones] de personas han muerto a causa del VIH. A nivel mundial, 39,9 millones [36,1–44,6 millones] de personas vivían con VIH a fines de 2023. Se estima que el 0,6% [0,6-0,7%] de los adultos de 15 a 49 años en todo el mundo viven con VIH, aunque la carga de la epidemia sigue variando considerablemente entre países y regiones. La Región Africana de la OMS sigue siendo la más gravemente afectada: uno de cada 30 adultos (3,4%) vive con el VIH y representa más de dos tercios de las personas que viven con el VIH en todo el mundo.

En 2023, alrededor de 630 000 [500 000–820 000] personas murieron por enfermedades relacionadas con el sida en todo el mundo, en comparación con 2,1 millones [1,6 millones–2,7 millones] de personas en 2004 y 1,3 millones [1 millón–1,7 millones] de personas en 2010. El objetivo para 2025 es menos de 250.000. La mortalidad relacionada con el SIDA ha disminuido un 56% entre las mujeres y las niñas y un 47% entre los hombres y los niños desde 2010. En 2023, alguien murió de VIH cada minuto. [4]

7.1.4 Familia de Retrovirus.

La familia de los retrovirus, los Retroviridae, es un grupo grande y diverso de virus que se encuentran en todos los vertebrados. Estos virus se replican a través de un ciclo de vida extraordinario y único, que los diferencia claramente de otros virus. Las partículas del virión generalmente contienen un ARN genómico, pero al ingresar a la célula huésped, este ARN se transcribe de manera inversa en una forma de ADN del genoma que se integra en el ADN cromosómico del huésped.

Normalmente, los dos ARN en un virión son idénticos, de modo que los eventos de recombinación homóloga son invisibles y sin consecuencias genéticas. Sin embargo, cuando los dos ARN co-empaquetados son distintos como cuando derivan de dos virus

o cepas virales expresadas en la misma célula, el resultado es una frecuencia muy alta de recombinación entre ellos en los ADN provirales resultantes. [3]

7.1.5 Mecanismo de Transmisión

El VIH se transmite de una persona a otra a través de la sangre y otros fluidos corporales, como el semen, el líquido pre seminal, los fluidos rectales, los fluidos vaginales y la leche materna. Para que se transmita, el VIH presente en estos fluidos debe llegar al torrente sanguíneo por medio de una membrana mucosa (que se encuentra en el recto, la vagina, el pene y la boca), cortes o llagas abiertas, o por inyección directa. Estas son las formas más comunes en que el VIH puede transmitirse de una persona a otra.

En casos muy raros, el VIH también puede transmitirse por otros medios, como el sexo oral, los mordiscos, los besos profundos y los alimentos pre masticado. Los únicos casos conocidos de transmisión a través de la comida pre masticados ocurrieron en bebés y fueron casos en los que la sangre de la boca de un cuidador se mezclaba con la comida antes de dársela al bebé. El VIH también puede transmitirse a través de donaciones de productos sanguíneos o trasplantes de órganos o tejidos, pero esto es poco frecuente hoy en día debido a los análisis del suministro de sangre y de las donaciones de órganos y tejidos. [4]

7.1.6 Patogénesis del VIH

El virus de inmunodeficiencia humana infecta y mata directamente células que son fundamentales para una respuesta inmunitaria eficaz. Mediante la interacción directa entre la envoltura viral y su receptor celular, CD4 y el correceptor de quimiocina, CCR5 o CXCR4, este virus infecta células clave de la respuesta inmunitaria adaptativa, lo que explica que las manifestaciones clínicas de la enfermedad sean una profunda supresión inmunitaria. El curso de la enfermedad varía enormemente entre las personas infectadas.

El tiempo transcurrido desde la infección aguda hasta el desarrollo del SIDA, definido por un recuento de células CD4 de menos de 200 células/ml o la aparición de infecciones oportunistas o cánceres que definen el SIDA, puede ser tan rápido como 6 meses. Se sabe que otras personas han estado infectadas durante más de 25 años y que mantienen niveles

normales de células CD4 y no muestran evidencia de disminución de células CD4 o deficiencia inmunitaria, a pesar de que nunca han sido tratadas con medicamentos contra el VIH. Una explicación precisa de estas diferencias en el desarrollo de la enfermedad sigue siendo difícil de alcanzar, pero cada vez hay más evidencia que sugiere que los eventos tempranos en el momento de la infección aguda, junto con la genética viral y del huésped, juegan un papel determinante en el resultado clínico de la enfermedad. [2]

7.1.6.1 Infección Aguda y Agotamiento de Células CD4+

La carga viral media en plasma en el momento de pico de viremia durante la infección aguda es de aproximadamente 106 a 107 copias de ARN/ml, que desciende a un punto de ajuste medio de 30.000 copias/ml en los primeros 6 a 12 meses de la infección. Los estudios longitudinales del Estudio de cohorte multicéntrico del SIDA (MACS), que se iniciaron antes de la disponibilidad de una terapia antiviral eficaz, revelaron los rangos intercuartiles de la carga viral y su relación con el riesgo de progresión de la enfermedad.

La infección aguda por SIV se caracteriza por la infección del tejido linfoide asociado al intestino, con entre el 30% y el 60% de todas las células CD4 asociadas al intestino que se infectan de manera productiva, lo que lleva a una depleción masiva de estas células en solo 4 días. La población de células de memoria, incluidas las células de memoria activadas y en reposo, es particularmente vulnerable; Una parte sustancial de esta población se pierde al principio de la infección. [3]

Se desconocen las consecuencias precisas de esta pérdida temprana sustancial de células T en el contexto de una función tímica limitada y potencial de repoblación. Es notable que la profunda depleción inicial normalmente no está asociada con una mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas, lo que sugiere cierta recuperación de la función inmunitaria. Otra pregunta clave se centra en la disminución desde la viremia máxima hasta la carga viral de punto de ajuste en estado estable. Los factores potenciales responsables de esta transición incluyen la depleción de células mucosas que sustentan altos niveles de replicación y el aumento de una respuesta inmunitaria adaptativa específica del virus; los estudios de modelado resaltan las posibles contribuciones de estos diferentes mecanismos para limitar la replicación viral. [1]

7.1.6.2 Establecimiento de un Reservorio Viral Latente

Durante el período de infección aguda, se establece un reservorio estable de células CD4 de memoria en reposo infectadas por el VIH que albergan provirus integrados y con capacidad de replicación. La evidencia del establecimiento muy temprano de un reservorio latente proviene de la observación de que incluso en personas tratadas inmediatamente después de la infección, la interrupción posterior del tratamiento da como resultado un rebote viral y el consecuente deterioro del linfocito CD4.

La presencia deintegrantes provirales idénticos en células T CD4 amplificadas clonalmente proporciona evidencia de que las células T infectadas de forma latente pueden experimentar una expansión proliferativa sin inducir necesariamente la expresión viral que conduce a la muerte celular.455 En la mayoría de los casos, la expansión clonal no se puede explicar por mutagénesis insercionalsino que se debe a la estimulación específica del antígeno. La exposición episódica al antígeno cognado puede conducir a fluctuaciones a lo largo del tiempo en el tamaño de un clon proviral particular, lo que explica la naturaleza dinámica del reservorio viral. [2]

7.1.6.3 Inmunidad del Huésped

Si bien la infección por VIH se asocia con una disminución del sistema inmunitario en la gran mayoría de las personas, existe una variabilidad sustancial en el curso de la progresión de la enfermedad. En casos raros, la infección no progresiva (es decir, con preservación del recuento de CD4) puede ocurrir con o sin supresión natural de la viremia. Aunque en casos raros los virus defectuosos se han asociado con un curso clínico atenuado la mayoría de los datos indican que las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, así como los factores genéticos del huésped, son los determinantes primarios de los resultados.

La infección por VIH se asocia con el desarrollo de anticuerpos que aparecen en cuestión de semanas tras la infección inicial. Aunque la mayoría de estos anticuerpos se unen, pero no neutralizan un subconjunto de ellos puede neutralizar el virus, ya sea uniéndose directamente al trímero de glucoproteína de la envoltura en la superficie de los viriones libres o después de la unión de CD4-gp120, impidiendo la fusión de las membranas virales y celulares que es esencial para la entrada viral. La envoltura está muy glucosilada y estos

azúcares impiden la unión de los anticuerpos a la estructura peptídica subyacente. Estas respuestas de anticuerpos neutralizantes, sin embargo, son lo suficientemente fuertes como para influir en la evolución viral; de hecho, la población viral in vivo es reemplazada rápidamente por virus mutantes que escapan al reconocimiento. [3]

- **Células T CD4 Especificas del virus**

La coordinación óptima de las respuestas de los anticuerpos y de los linfocitos T CD8 depende de la presencia de células T CD4 específicas del virus. Sin embargo, estas células también son el objetivo principal de la infección por VIH y la disminución asimétrica de subconjuntos funcionales específicos puede influir en su función auxiliar. Aunque los datos sugieren que las células T CD4 específicas del VIH están enriquecidas con ADN proviral del VIH, la mayoría de las células T específicas del VIH no están infectadas.

Las células T CD4 que responden a patógenos coinfectantes pueden tener características específicas que afectan su susceptibilidad a la infección por VIH. Estudios iniciales sugirieron que las células T CD4 que expresan quimiocinas β (que se unen a CCR5 y bloquean la entrada del VIH) pueden ser más resistentes a la infección por VIH y a la depleción que aquellas que no las expresan. Sin embargo, como el VIH infecta de manera más eficiente a las células CD4 activadas, es probable que los eventos de infección ocurran con mayor frecuencia en células T CD4 activadas y expandidas específicas del patógeno. Este concepto está respaldado por la identificación del enriquecimiento de ADN proviral en células CD4 que responden a antígenos del virus de Epstein-Barr (VEB)/CMV e implican la expansión clonal impulsada por antígenos en el mantenimiento del reservorio del VIH-1. [1]

- **Genética del Huésped y Control Viral.**

El curso de la enfermedad por VIH está moderado por una variedad de factores genéticos del huésped. Entre los más importantes están los polimorfismos en los genes que codifican los correceptores de quimiocinas y sus ligandos, y en los genes HLA. El VIH-1 utiliza uno de dos receptores de quimiocinas como correceptor para la entrada del virus en las células CD4: CCR5 o CXCR4. Aproximadamente el 10% de los caucásicos son portadores de un alelo defectuoso que tiene una deleción de 32 pares de bases (pb) en el gen CCR5. El 1% son

homocigotos para esta deleción y resisten la infección por virus que utilizan CCR5 (R5). Los individuos infectados que son heterocigotos para el alelo ccr5δ32 tienen una tasa más lenta de progresión de la enfermedad que aquellos que son homocigotos para el alelo de tipo salvaje.

De manera similar, la presencia del alelo inhibidor KIR3DL1 junto con HLA-B*57S es altamente protectora contra la progresión de la enfermedad. El alelo KIR2DS2 parece estar asociado con una disminución más rápida de CD4 con el tiempo, pero no tiene efecto sobre la carga viral, mientras que los alelos HLA-B*5701 y B*2705 están asociados con niveles significativamente más bajos de viremia. Una comprensión más detallada de las interacciones entre los genotipos HLA y KIR y el equilibrio entre las respuestas CD8 y NK que conducen a resultados favorables brindará oportunidades para la orientación de la vacuna. [3]

7.1.2 Organización Genómica del VIH

La secuenciación de nucleótidos de varios de los aislamientos originales del VIH-1 reveló un resultado inesperado: en contraste con los retrovirus prototípicos bien caracterizados y estudiados intensamente, como el ASLV y el MLV, cuyos genomas contienen solo tres genes (gag, Pol y env) que codifican las proteínas estructurales y las enzimas necesarias para la infección productiva, el genoma del VIH-1 incluía varios marcos abiertos de lectura (ORF) adicionales y superpuestos de función desconocida. No solo se demostró que el VIH-1 y el VIH-2 contenían múltiples ORF adicionales, sino que también sus organizaciones genómicas parecían ser muy similares.

Esto permite la determinación del estado plegado del ARN utilizando un algoritmo informático. Algunas de las regiones de ARN con pares de bases apretados identificadas por SHAPE corresponden a estructuras TAR descritas previamente en los extremos 5 y 3 del genoma del VIH-1, el sitio de encapsidación de SP1 en el UTR 5 y el RRE. Curiosamente, los segmentos de ARN estructurados también estaban presentes en las regiones codificantes de proteínas ubicadas entre los subdominios individuales Gag, Pol y Env, que dan lugar a productos de escisión de proteínas maduras. [8]

Además, las regiones de pares de bases del ARN del VIH-1 se encuentran adyacentes a secuencias que codifican dominios de proteínas que experimentan un plegamiento o desplegamiento co-traduccional. La pausa ribosómica inducida en estos segmentos de ARN estructurado puede retardar la traducción para permitir tiempo suficiente para que una proteína naciente alcance su conformación final. Las regiones de ARN no estructurado que codifican los bucles variables de gp120 estaban encerradas por dúplex de ARN estables, otro ejemplo más de estructuras de ARN y proteína correlacionadas. [2]

7.1.7.1 Biología de la Infección por VIH

Los principales objetivos celulares del VIH-1 en individuos infectados son los linfocitos T CD4+, las células CD4+ del linaje de los macrófagos, y algunas poblaciones de células dendríticas (CD). Una propiedad esencial del VIH-1 y de los otros lentivirus de primates es utilizar secuencialmente el CD4 y un segundo receptor celular durante la entrada en las células susceptibles, un tema que se analiza más extensamente en la sección que trata sobre la unión y la entrada del virus.

Los primeros estudios utilizaron PBMC humanas activadas por mitógenos para el aislamiento y propagación del VIH-1. Algunos de los aislamientos originales del VIH-1 también pudieron infectar líneas celulares leucémicas T CD4+ continuas como CEM, Jurkat, Hut-78 (incluido su derivado H9), y las líneas celulares MT-2 y MT-4 que contienen HTLV-1. Las líneas de células T humanas eran obviamente más manejables logísticamente que las PBMC y su uso facilitó enormemente los primeros estudios moleculares y genéticos del VIH-1.

7.1.7.2 Replicación y Tropismo

Los aislamientos del VIH-1 se clasificaron inicialmente en función de sus propiedades replicativas, citopáticas y trópicas. La mayoría de los aislamientos del virus primario, que se replicaban lentamente y generaban pequeñas cantidades de partículas de progenie, se etiquetaron como “lentos/bajos” para distinguirlos de las cepas del VIH-1 “rápidos/altos”, que exhiben una cinética de infección más rápida y liberan altos títulos de viriones. Algunos aislamientos primarios del VIH-1, en particular los recuperados de individuos sintomáticos, indujeron la formación de sincitios.

Los aislados del VIH-1 que utilizan el receptor CXCR4 (ahora designados virus X) son frecuentemente cepas TCL-trópicas, SI que muestran citopaticidad mejorada y propiedades replicativas más vigorosas. En contraste, las cepas del VIH-1 que utilizan exclusivamente el receptor CCR5 (virus R5) pueden ser M-trópicas y NSI. Las cepas dualtrópicas R5/X4 que presentan un continuo de fenotipos trópicos con frecuencia son SI. Curiosamente, la mayoría de las líneas celulares de leucemia de células T expresan altos niveles de CXCR4 pero son negativas para CCR5, lo que explica en parte por qué los aislamientos primarios de VIH-1 no logran replicarse en estas células. [1]

- **Infección por VIH-1 de Linfocitos T CD4+**

Los virus que utilizan CCR5 son las cepas predominantes del VIH-1 detectadas en individuos recientemente infectados y siguen siendo el virus dominante a lo largo de la fase asintomática de la infección por VIH-1. In vivo, el CCR5 se expresa exclusivamente en las células T CD4+ de memoria, un subconjunto presente en niveles altos en los tejidos no linfoides (p. ej., en el tracto gastrointestinal y los pulmones). Muchas de estas células T CD4+ de memoria que infiltran los tejidos también están activadas.

Algunas proteínas codificadas por el virus, incluidas Vpr y Env, son citotóxicas cuando se expresan solas o en el contexto de una infección por VIH productiva. In vivo, ahora se reconoce que la destrucción masiva de linfocitos T CD4+ en la sangre y los tejidos durante las infecciones agudas por VIH y VIS es el resultado de la muerte celular inducida directamente por el virus. No obstante, los linfocitos T CD4+ apoptóticos están presentes en la sangre periférica y los ganglios linfáticos de los individuos seropositivos al VIH-1 durante la fase crónica de la infección. Estas células no están infectadas y se cree que representan los efectos del daño celular observador debido a la activación inmunitaria generalizada e implacable, un factor importante que contribuye a la patogénesis del VIH-1. [2]

- **Infección por VIH-1 de Macrófagos y Células Dendríticas**

Todos los lentivirus conocidos han conservado la capacidad de replicarse en macrófagos tisulares no proliferantes y terminalmente diferenciados. A diferencia de los oncoretrovirus, que requieren mitosis y disolución de la membrana nuclear para completar un ciclo de

replicación, el VIH-1 puede infectar productivamente a macrófagos detenidos en G1 (pero no en G0). Esta propiedad requiere que el complejo de preintegración (PIC) del VIH-1 se transloque a través de poros nucleares intactos, un proceso en el que la proteína de la cápside (CA) modula las interacciones con la maquinaria de transporte nuclear en células que no se dividen.

Funcionalmente, la maduración de las células dendríticas conduce a (a) una mayor capacidad para degradar y presentar antígenos a las células T mediante la formación de sinapsis inmunológicas, (b) una mayor secreción de moléculas coestimulantes de las células T y (c) una potente supresión de la degradación endolisosomal. La expresión de CLR en la superficie celular, incluida la de DC-SIGN, se reduce notablemente en las células dendríticas maduras; ahora se considera que la captura del VIH-1 es independiente de CLR, gp120 y CD4 en las células dendríticas maduras. [8]

7.1.7.3 Biología Molecular de Replicación del VIH

El ciclo de replicación del VIH-1 comienza con la unión de partículas virales a moléculas CD4 en la superficie de células susceptibles. En el contexto de los sistemas de cultivo de tejidos, las células susceptibles incluyen linfocitos T CD4+ activados presentes en PBMC recolectados de individuos no infectados, líneas celulares de leucemia de células T y MDM. In vivo, la activación de células T CD4+ no es necesaria para la replicación del VIH-1 aunque la unión de viriones a CD4 es esencial para la infectividad del VIH, su interacción posterior con un correceptor.

Como se señaló anteriormente, los lentivirus son únicos entre los retrovirus en la generación de PIC que son transportados activamente por la maquinaria de importación nuclear al núcleo en interfase de células que no se dividen detenidas en la fase G1 del ciclo celular. Después de la importación del PIC al núcleo, las copias lineales de longitud completa de la transcripción inversa se integran en el ADN cromosómico de la célula infectada, un paso necesario para la síntesis eficiente del ARN viral y la producción de partículas infecciosas.

En los linfocitos T activados, las copias integradas del ADN del VIH sirven como plantillas para la síntesis de ARN viral dirigida por la ARN polimerasa II (Pol II). La interacción

coordinada de la proteína Tat codificada por el VIH y las proteínas transactivadoras transcripcionales celulares NF-kB y Sp1 con el aparato transcripcional de la ARN Pol II asegura la producción de altos niveles de ARN viral. Las transcripciones del VIH no empalmadas o parcialmente empalmadas se exportan desde el núcleo al citoplasma mediante un mecanismo de transporte único mediado por la proteína Rev codificada por el virus, que se desplaza entre estos compartimentos.

La superposición entre pruebas individuales es inesperadamente pequeña, pero es estadísticamente significativa. Este resultado no es sorprendente dado que en los cuatro estudios se utilizaron diferentes virus de desafío, líneas celulares, bibliotecas de ARNi, períodos de silenciamiento génico antes de la infección y lecturas de la infección. Sin embargo, los tres análisis de ARNi identificaron factores asociados con el transporte a través de los poros nucleares, el tráfico entre compartimentos celulares, la reparación del ADN, la unión del ARN y la interacción con la maquinaria de degradación de la ubiquitina/proteasoma.

7.1.7.4 Unión y Entrada del Virus Las Glicoproteínas ENV

Las glicoproteínas Env del VIH se traducen a partir del ARNm bicistrónico Vpu/Env de 4,3 kb, empalmado de manera simple, en los ribosomas asociados con el RE rugoso. El precursor de la glicoproteína Env, gp160, es una proteína de membrana integral que está anclada a las membranas celulares por el dominio transmembrana gp41 (TMD). gp160 está glicosilada cotraduccionalmente y sufre trimerización en el lumen del RE antes de ser transportada al Golgi, donde, al igual que otras glicoproteínas precursoras de Env retrovirales, es escindida proteolíticamente por furina celular o proteasas similares a furina en una secuencia de aminoácidos polibásica.

- **Interacciones entre la unión de CD4 y los correceptores**

Varios dominios dentro de gp120 contribuyen a las interacciones de Env con correceptor. Como se mencionó anteriormente, gp120 sufre cambios conformacionales extensos al unirse a CD4 en la membrana de la célula diana, creando esencialmente el sitio de unión del correceptor, que sería altamente susceptible a los anticuerpos neutralizantes y, por lo tanto, se forma solo transitoriamente y cerca de la membrana de la célula huésped. La estructura

del complejo gp120-CCR5, resuelta por crioEM, muestra dos interfaces de interacción primarias entre las dos proteínas: el bucle V3 de gp120 se inserta en el bolsillo de unión de quimiocinas de CCR5 y la lámina puente de gp120 se une al extremo N del correceptor. [3]

7.1.7.5 Fusión de Membrana

La función principal de las glicoproteínas virales Env es promover una reacción de fusión de membrana entre las membranas virales y de la célula diana. El proceso de fusión se lleva a cabo en una serie de pasos: gp120 primero interactúa con CD4, lo que induce la formación del sitio de unión del correceptor; luego se forma un complejo ternario CD4-correceptor-gp120; y finalmente, se producen cambios conformacionales en gp41 que finalmente desencadenan la fusión de membrana.

La interacción del T-20 con gp41 impide la formación de haces de seis hélices, bloqueando así la fusión. La resistencia al T-20 surge tanto in vitro como en individuos tratados, principalmente a través de mutaciones en HR1.598 El T-20 es muy costoso y no está biodisponible por vía oral, lo que reduce su utilidad actual. Se han empleado varias estrategias para aumentar la potencia de los inhibidores basados en péptidos HR1/HR2. Dado que es sencillo identificar las repeticiones HR1/HR2 en el ectodominio de proteínas TM virales similares, este tipo de estrategia terapéutica podría desarrollarse rápidamente para otros virus con envoltura (como el SARS-CoV-2). [2]

- **Tráfico de la cápside del VIH después de la entrada**

Después de que la fusión de membranas deposita el núcleo viral en el citoplasma, debe desplazarse hacia el poro nuclear para su eventual tránsito a través de la envoltura nuclear. Durante el desplazamiento de la partícula del núcleo hacia el núcleo, la superficie del núcleo, conocida como cápside, compuesta por una red ensamblada de proteína CA, interactúa con una serie de factores de la célula huésped que promueven o interfieren con el transporte y la estabilidad del núcleo. Un informe preliminar mostró que las cápsides se asocian con los microtúbulos y utilizan dineína para desplazarse hacia el núcleo.

Una proteína adicional, Sec24C, interactúa con un bolsillo en la cápside que es el sitio de unión para varias otras proteínas involucradas en la importación nuclear de la cápside y la

integración del ADN viral; esta interacción involucra motivos Phe-Gly (FG) en la proteína huésped. La disminución de Sec24C desestabiliza la cápside en el citosol y, por lo tanto, interfiere con los eventos posteriores de la importación nuclear y la integración del ADN. [3]

7.1.7.6 Transcripción Inversa

Una característica definitoria de los retrovirus es la capacidad de convertir sus genomas de ARN monocatenario en ADN bicatenario durante las primeras etapas de la infección. La enzima que cataliza esta reacción es la RT, junto con su actividad asociada de ribonucleasa H (RNasa H). Las RT retrovirales tienen dos centros enzimáticos: (a) una ADN polimerasa que puede copiar plantillas de ARN (para la síntesis de ADN de "cadena negativa") o plantillas de ADN (para la síntesis de ADN de segunda o "cadena positiva") y (b) la ARNasa H (para la degradación del ARN presente en intermediarios híbridos ADN-ARN). La RT fue la primera proteína viral a la que se dirigió la terapia antirretroviral, y los inhibidores de la RT siguen siendo fundamentales para el tratamiento de las personas que viven con el VIH.

Como se mencionó anteriormente, las partículas retrovirales contienen dos copias de ARN monocatenario, que generalmente son idénticas. Durante la transcripción inversa, la RT con frecuencia cambia de una plantilla de ARN a otra en el dímero. La RT también experimenta saltos intramoleculares, es decir, dentro de la misma plantilla de ARN. Los saltos intramoleculares conducen a mutaciones (por ejemplo, deleciones, inserciones y duplicaciones), mientras que los saltos intermoleculares generan recombinantes si los dos ARN empaquetados no son genéticamente idénticos. Los cambios de plantilla intermoleculares que conducen a la recombinación pueden ocurrir cuando la RT encuentra una rotura en el ARN durante la polimerización, el llamado modelo de "elección de copia forzada".

Los saltos durante la síntesis de la cadena negativa también pueden ocurrir en ausencia de roturas de cadena, y la estabilidad de la asociación de la RT con la plantilla está influenciada por el equilibrio entre las actividades de la ARNasa H y la polimerasa de la enzima, el modelo de "elección de copia dinámica". Las transferencias de cadenas intermoleculares que conducen a la recombinación son necesarias para completar con éxito la transcripción inversa, ya que el bloqueo de estos eventos conduce a grandes deleciones

en el genoma viral y a reducciones graves en la infectividad de las partículas. El impacto de las altas tasas de recombinación y de replicación en la biología del VIH-1 es sustancial.[1]

7.1.7.7 Importación Nuclear

La mayoría de los genomas retrovirales obtienen acceso al ADN cromosómico de la célula huésped durante la progresión de la célula objetivo a través del ciclo celular cuando la membrana nuclear se disuelve. Por lo tanto, estos retrovirus no pueden infectar de manera eficiente a las células que no están en ciclo. En contraste, como se señaló anteriormente, los lentivirus pueden infectar de manera productiva a las células que no se dividen (por ejemplo, los macrófagos) y sus genomas son competentes para acceder al núcleo en interfase de las células que se dividen. Aunque los primeros estudios propusieron que la cápside del VIH-1 se desenvuelve (es decir, las subunidades CA se disocian de la cápside) rápidamente después de la fusión de la membrana, el trabajo posterior demostró que al menos algunas (y tal vez la mayoría) de las subunidades CA permanecen asociadas con la partícula central.

La pérdida de GFP de la cápside tuvo lugar en el núcleo casi simultáneamente con la pérdida de CA cerca del sitio de integración del ADN. Los estudios que examinaron la cinética con la que un agente bloqueador de poros nucleares inhibía la infección por VIH-1 y la sensibilidad al inhibidor de moléculas pequeñas dirigido a la cápside (PF74) concluyeron que la transcripción inversa probablemente se completa en el núcleo y que los hexámeros CA intactos sobreviven a la importación nuclear.[3]

7.1.7.8 Bloqueos de Post Entrada

Se han descrito varios factores de restricción de la célula huésped que interfieren en los pasos posteriores a la entrada en el ciclo de replicación del VIH. Varios de estos factores probablemente han impuesto barreras a la transmisión lentiviral entre especies de primates, y los virus que han cruzado especies han tenido que adaptarse a estos factores en el nuevo huésped. Los factores mejor caracterizados que afectan la replicación viral antes de la integración incluyen la enzima de edición de ARNm de la apolipoproteína B citidina desaminasa, la proteína polipeptídica catalítica 3G (APOBEC3G) y miembros de la familia; TRIM5α; Mx2; y SAMHD1. APOBEC3G es contrarrestada por Vif, y SAMHD1 es

antagonizada por la proteína Vpx del VIH-2; por lo tanto, estos factores de restricción se analizarán más adelante en el contexto de las proteínas accesorias del VIH-1 y el VIH-2.

- **Proteínas TRIM5α y TRIMCyp**

Hace décadas, se descubrió que las células de ratones con antecedentes genéticos específicos expresan factores dominantes que bloquean la infección por ciertos subtipos de MLV. Por ejemplo, el alelo de susceptibilidad-1 del virus Friend (Fv1) codifica resistencia a cepas específicas de MLV; Fv1n confiere resistencia al MLV con tropismo B, mientras que las células Fv1b no pueden ser infectadas de manera eficiente por el MLV con tropismo N (N-MLV).

- **Proteína Mx2**

Las proteínas Mx están altamente conservadas en los vertebrados y son GTPasas similares a la dinamina inducibles por IFN. Los humanos codifican Mx1 y Mx2 (también conocidas como MxA y MxB, respectivamente). Mx1 interfiere con la replicación de una gran cantidad de virus, pero no inhibe el VIH. En 2013, varios grupos informaron de forma independiente que Mx2 exhibe actividad anti-VIH. Curiosamente, la actividad GTPasa de Mx2 no es necesaria para su actividad antiviral. Mx2 es una proteína dimérica que lleva una señal de localización nuclear.

- **Proteína SAMHD1**

Como se mencionó anteriormente, estudios recientes han demostrado que la proteína huésped SAMHD1 restringe un paso temprano en la infección lentiviral en las células mieloides y es contrarrestada por la proteína accesoria Vpx. Varios grupos informaron recientemente que SAMHD1 es un candidato sólido para el factor huésped en las células mieloides (por ejemplo, macrófagos y células dendríticas) que es contrarrestado por Vpx. SAMHD1 es una proteína inducida por interferón que es defectuosa en algunos pacientes con síndrome de Aicardi-Goutières, un trastorno autoinmune que se asemeja a una infección viral congénita y está asociado con la inflamación.

Es importante destacar que un mutante Vpx incapaz de asociarse con el complejo DCAF1/DDB1/CUL4 no promovió la degradación de SAMHD1 y la degradación mediada por SAMHD1 fue bloqueada por inhibidores proteasómicos, en consonancia con que Vpx sirve como adaptador para dirigir SAMHD1 a la degradación proteasómica a través del complejo DCAF1/DDB1/CUL4. La depleción de SAMHD1 en MDM y MDDC primarios mejoró la infección por virus reporteros de ciclo único al aumentar la síntesis de ADNc viral. Las PBMC de pacientes con síndrome de Aicardi-Goutières son altamente susceptibles a una infección por VIH-1 que se propaga incluso en ausencia de activación. [2]

7.1.7.9 Integración viral

Las mutaciones que bloquean la integración del ADN retroviral se informaron por primera vez en sistemas retrovirales aviares y murinos, lo que llevó al descubrimiento de la enzima viral esencial IN, generada por la escisión mediada por PR de la porción C-terminal de la poliproteína Gag-Pol. Los pasos en el proceso de integración se dilucidaron originalmente en estudios que utilizaron MLV, pero estos hallazgos también se aplican al VIH.

Muchas de las mutaciones en el IN del VIH-1 que confieren resistencia a los fármacos que tienen como objetivo el se asignan a residuos que no se conservan entre las enzimas del VIH-1 y PFV. Estas consideraciones llevaron a los esfuerzos para resolver la estructura del intasoma del VIH-1 mediante métodos crioEM. Estos estudios hicieron uso del hallazgo de que la fusión de la proteína de unión al ADN Sso7D con el extremo N del IN del VIH-1 aumentaba la actividad y la solubilidad enzimática, superando la propensión del IN del VIH-1 a agregarse.

7.1.7.10 Expresión de Genes Virales

La regulación de la expresión génica viral es limitante de la velocidad en el ciclo de replicación. Ocurre a nivel transcripcional y postranscripcional y utiliza mecanismos virales únicos y celulares comunes. Dos proteínas virales desempeñan un papel en la expresión génica del VIH, Tat y Rev, y ambas son proteínas de unión al ARN. Después de la integración viral, el promotor del VIH, ubicado dentro del LTR 5', se empaqueta en la cromatina del huésped y se comporta de muchas maneras como un promotor humano altamente dependiente de la señal.

La transcripción viral es ejecutada por la ARN polimerasa II celular (Pol II), que forma un complejo no procesivo “en pausa” aguas abajo del inicio de la transcripción, generando ARN virales cortos. La ARN Pol II pasa a un estado procesivo en la elongación, lo que permite la síntesis de ARN viral de longitud completa, después de la activación celular o en presencia de Tat. La actividad del promotor viral está estrechamente conectada con los estímulos extracelulares que inducen a los factores de transcripción celular (TF) a translocarse al compartimento nuclear y unirse a diversos elementos del ADN que componen el promotor.

Distintas combinaciones de TF impulsan la transcripción en diferentes tipos de células (p. ej., células T y macrófagos derivados de monocitos), estados activados (p. ej., linfocitos T CD4+ ingenuos, efectores y de memoria) y tejidos (p. ej., ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal y SNC) a los que se dirige el virus. Postranscripcionalmente, los ARN virales experimentan distintos pasos de empalme que facilitan la exportación y traducción del ARN viral; los ARN no empalmados se exportan de manera efectiva por la acción de Rev. [1]

- **Proteína SP1**

Los LTR del VIH y otros lentivirus de primates contienen tres sitios de unión dispuestos en tándem para el Sp1 expresado constitutivamente; estos elementos de ADN están situados inmediatamente aguas arriba de una caja TATA de Pol II canónica. Los elementos Sp1 y TATA constituyen el promotor central del VIH-1 y deben estar todos presentes para los niveles basales de síntesis de ARN dirigida por LTR. Las mutaciones que inactivan funcionalmente los tres motivos Sp1 eliminan la replicación detectable en las células T Jurkat y retrasan la producción de virus de la progenie en células CEM y H9, pero tienen poco efecto en la replicación en PBMC activadas. [4]

- **Proteína NF-Kb**

Los dos sitios de unión de la familia de TF NF-κB/Rel constituyen los principales elementos potenciadores activables en la LTR del VIH-1. Los sitios NF-κB (secuencia de consenso: GGGRNNYYCC) están ubicados aguas arriba y adyacentes a los motivos de unión Sp1 en todos los aislados del VIH-1. En las cepas del clado E, una única deleción de nucleótido inactivante en el elemento NF-κB aguas arriba lo convierte en un sitio de proteína de unión a

GA (GABP), y los aislados del clado C tienen tres o cuatro sitios NF-κB. In vivo, NF-κB está íntimamente involucrado en la regulación de la inflamación, la proliferación celular y la apoptosis. Debido a que los diversos miembros de la familia NFκB están presentes intracelularmente como moléculas diméricas, una población heterogénea de homo- y heterodímeros, con diferentes especificidades funcionales, se unen a los dos sitios NF-κB en la LTR del VIH-1.

Para la expresión del gen VIH-1, las dos formas más importantes de NF-κB son el homodímero p50/p50, que funciona como represor, y el heterodímero p50/p65, que funciona como activador. Además de su papel en la transcripción basal, el miembro de la familia Rel, RelB, interactúa con Tat para mejorar aún más la transcripción del VIH. Es importante destacar que NF-κB actúa en sinergia con los TF de la familia Sp1 y AP-1 en la activación del promotor del VIH. Los LTR del VIH-2 y el SIV, si bien conservan los motivos Sp1 triplicados, contienen cada uno solo un sitio de unión de NF-κB.

- **Proteína NFAT**

Al igual que NF-κB, los miembros de la familia de proteínas NFAT son secuestrados en el citoplasma y transportados al núcleo después de un aumento en los niveles de calcio intracelular. Esos aumentos activan la fosfatasa de serina/treonina de calcineurina y dan como resultado la fosforilación de NFAT, la exposición de la secuencia de localización nuclear (NLS) de NFAT y la translocación nuclear de NFAT. Este proceso es suprimido en las células T en reposo por el regulador maestro de la quiescencia celular, FOXO1. Esta proteína actúa mejorando la autofagia y reduciendo las señales de estrés del RE, que de otro modo activarían la transcripción del VIH movilizando los TF NFAT y ATF4.

- **Proteína AP-1**

La tasa de síntesis de ARN viral del VIH-1 también puede ser estimulada por AP1, que consiste en homodímeros Jun o heterodímeros Jun/Fos. Dependiendo del subtipo de VIH-1, AP1 se une a uno o dos elementos de ADN ubicados inmediatamente aguas arriba de los dos sitios NF-κB en la región LTR del VIH-1, o a los tres sitios aguas abajo del TSS en la región líder. AP1 también coopera con NF-κB y activa el promotor viral a través de los dos

motivos de unión NF-κB. AP1 es activado por la quinasa N-terminal c-Jun (JNK) y la quinasa relacionada con la señal extracelular (ERK). [1]

7.1.7.11 Ensamblaje y Liberación del Virus, Las Proteínas Gag

Las proteínas Gag del VIH, al igual que las de otros retrovirus, son necesarias y suficientes para la formación de partículas similares a virus no infecciosas (VLP). Las proteínas Gag ortorretrovirales se sintetizan como precursores de poliproteínas, Pr55Gag en el caso del VIH. Como ya se ha señalado, el ARNm de Pr55Gag es el transcrito completo sin empalmar que requiere Rev para su transporte al citoplasma. El precursor Pr55Gag del VIH se dirige a la membrana plasmática rápidamente después de su síntesis, donde se ensamblan las partículas.

- **Matriz: unión a membrana, orientación de gag e incorporación de env**

El dominio MA de Pr55Gag realiza varias funciones durante el ciclo de replicación viral. Después de la síntesis de Gag, dirige Pr55Gag a la membrana plasmática a través de una señal de unión a la membrana multipartita. La afinidad del dominio MA por la membrana es proporcionada en parte por una fracción de ácido mirístico unida covalentemente a la Gly N-terminal de MA después de la eliminación del iniciador Met por la N-miristil transferasa. La mutación del aceptor de miristato de Gly bloquea la unión de Gag a la membrana y elimina el ensamblaje del virus en la mayoría de los sistemas.

Curiosamente, la disposición de la MA dentro de la red difiere sustancialmente entre partículas inmaduras y maduras, lo que sugiere que la MA sufre una reorganización conformacional durante la maduración de las partículas. Esta reorganización afecta tanto al diámetro del espacio central en la red MA como a la carga de los residuos que se enfrentan a este espacio. Además, los resultados sugieren que una cadena de acilo lipídico, potencialmente la de PI (4,5) P2, se extruye de la bicapa lipídica durante la maduración y se empaqueta en un surco en MA. [3]

- **Cápside (CA): multimerización de gags y formación de la cápside**

El dominio CA de Gag cumple una función central en la promoción del ensamblaje del virus, y la proteína CA madura forma la capa externa del núcleo viral (la cápside) después del procesamiento de Gag mediado por PR. Como ya se señaló, CA contiene dos dominios estructurales y funcionales, CA-NTD y CA-CTD, que están conectados por un conector corto y flexible. Esta organización de dos dominios es una característica altamente conservada entre las proteínas CA retrovirales.

La peptidil-prolil cis-trans isomerasa CypA se incorpora específicamente a los viriones del VIH-1 como resultado de una interacción entre CypA y un bucle rico en Pro en el CA-NTD que incluye el aminoácido 90 de CA. La relación entre la unión CA-CypA y la infectividad del VIH-1 es compleja; aunque CypA interactúa con el dominio CA de Pr55Gag durante el ensamblaje, la mayoría de las interacciones biológicamente significativas entre CA y CypA ocurren después de la entrada. Al menos en algunas circunstancias, la unión de CypA a CA en la célula diana ayuda a contrarrestar la restricción mediada por TRIM5α y/o posiblemente otros factores de restricción y desempeña un papel en la modulación de la interacción entre la cápside y la maquinaria de importación nuclear.

- **Nucleocápside (NC): encapsidación de ARN, multimerización de gag y actividad de chaperonas de ácidos nucleicos**

El tercer dominio principal sintetizado como parte del precursor de Gag es NC. Al igual que otros dominios de Gag, NC, tanto como dominio de Gag como proteína madura, cumple múltiples funciones durante el ciclo de replicación del virus. Todas las proteínas NC ortorretrovirales contienen uno o dos motivos de dedos de zinc; el NC del VIH-1 contiene dos motivos de dedos de zinc que se unen al zinc de manera firme tanto in vitro como en viriones y dos grupos de residuos básicos que flanquean el primer dedo de zinc. Los datos de RMN indican que los dos dedos de zinc del NC del VIH-1 se unen en un dominio globular central por el dominio de enlace altamente básico y flexible.

La especificidad de la encapsidación del genoma del VIH-1 resulta de una interacción entre el dominio NC de Gag y las secuencias dentro de la región líder 5' de aproximadamente 400 nucleótidos del ARN viral, que abarca la región no traducida 5' y una pequeña porción del

extremo 5' del gen gag. A lo largo de los años se han propuesto muchas estructuras diferentes de varios segmentos de la región líder 5', basadas en datos bioquímicos y estructurales acoplados con algoritmos de plegamiento del ARN. [3]

7.1.7.12 Incorporación de Glicoproteínas Env en Viriones

Se pueden postular varios modelos para la incorporación de Env del VIH: (a) incorporación pasiva, en la que las glicoproteínas Env se empaquetan en partículas en ciernes simplemente porque están presentes en la membrana plasmática de la célula productora del virus; (b) interacción directa Gag-Env, en la que los contactos entre la cola citoplasmática de gp41 y la porción proximal a la membrana de Gag (es decir, el dominio MA) son necesarios para el reclutamiento activo de Env en los viriones; (c) co-focalización Gag-Env, mediante la cual Gag y Env se desplazan a un sitio común en la membrana plasmática (p. ej., un microdominio de membrana de balsa lipídica), concentrándose así a Env en los sitios de ensamblaje de Gag; y (d) interacción indirecta Gag-Env, según la cual una proteína de la célula huésped sirve para unir la cola citoplasmática gp41 con el dominio MA de Gag.

7.1.7.13 Proteasa Proteínas de la Maduración del VIH

Los primeros estudios de pulso-persecución realizados con retrovirus aviares demostraron que las proteínas Gag retrovirales se sintetizan inicialmente como precursores de poliproteínas que se escinden para generar productos más pequeños. Estudios posteriores revelaron que el procesamiento del precursor de Gag está mediado por el PR viral y que la escisión proteolítica de los precursores Gag y Gag-Pol es esencial para la infectividad del virus.

El sitio de unión del sustrato se encuentra dentro de una hendidura formada entre los dos monómeros. Al igual que sus homólogos celulares, el dímero del PR del VIH-1 contiene "solapas" flexibles que sobresalen del sitio de unión y pueden estabilizar el sustrato dentro de la hendidura; los residuos de Asp del sitio activo se encuentran en el centro del dímero. Aunque se observa cierta homología de aminoácidos limitada alrededor de los residuos del sitio activo, las secuencias primarias de los PR retrovirales son muy divergentes, pero sus estructuras son notablemente similares.

.

La organización de la red MA parece sufrir un cambio estructural después del procesamiento de Gag y, tal vez vinculado a los cambios en la red MA, la fusogenicidad de Env se activa durante la maduración de una manera dependiente de la cola citoplasmática de gp41. Se ha demostrado que Env se agrupa en viriones maduros, nuevamente de una manera que depende de la cola citoplasmática de gp41. El efecto dependiente de la cola citoplasmática de la maduración de partículas sobre la función de Env sugiere que las interacciones entre la cola citoplasmática de gp41 y la red Gag inmadura suprimen la actividad de fusión. En conjunto, los diversos cambios estructurales del virión que se desencadenan durante la maduración podrían considerarse parte del proceso por el cual el virión se prepara para la infección de una nueva célula objetivo. [3]

7.1.7.14 Proteínas Accesorias

Además de las proteínas estructurales virales (Gag y Env), las enzimas codificadas por pol (PR, RT e IN) y las proteínas reguladoras (Rev y Tat), el genoma del VIH codifica varias proteínas "accesorias": Vif, Vpu, Vpr, Nef (y Vpx, en el caso del VIH-2). Aunque a menudo son prescindibles para la replicación del virus en líneas celulares inmortalizadas, estos productos genéticos son necesarios para la replicación eficiente del virus y la inducción de enfermedades in vivo.

Una función primaria de estas proteínas accesorias es servir como adaptadores para conectar los sustratos celulares a la maquinaria de degradación proteosomal o lisosomal de la célula huésped. Las proteínas accesorias sirven, por tanto, para contrarrestar los componentes de las respuestas inmunitarias celulares innatas y adaptativas que evolucionaron para restringir la infección retroviral. [2]

- **Proteína VIF**

Como se mencionó anteriormente, la proteína Vif recibe su nombre (factor de infectividad viral) de la observación de que desempeña un papel en la promoción de la infectividad viral. El hallazgo de que el requerimiento de Vif depende de la célula productora sugirió que Vif interactúa con un factor huésped durante el ensamblaje del virus. El factor huésped en

cuestión se identificó posteriormente como la ADN citidina deaminasa APOBEC3G. La capacidad de Vif para contrarrestar las actividades antivirales de APOBEC3G y enzimas huésped relacionadas. [2]

- **Proteína VPR**

El gen vpr codifica una proteína de 14 kD y 96 aminoácidos que se incorpora en grandes cantidades a las partículas virales. La incorporación del virión está mediada por una interacción con un motivo (Leu- X-X)4 cerca del extremo C del dominio p6 de Gag. La estructura RMN de Vpr revela la presencia de tres hélices α plegadas alrededor de un núcleo hidrofóbico. Los extremos N y C de la proteína son flexibles. Aunque Vpr tiene poca influencia en la cinética de replicación del VIH en PBMC o líneas de células T en cultivo en proliferación, en MDM que no se dividen sus efectos son más sustanciales. [2]

Varias líneas de evidencia indican que Vpr también es necesaria para una replicación eficiente in vivo: se observan mutaciones de Vpr en cepas de VIH-1 aisladas de no progresores a largo plazo y la eliminación de Vpr disminuye modestamente la patogenicidad del SIV en macacos rhesus. Se ha informado que Vpr a) estimula la expresión genética impulsada por el LTR del VIH-1 y mejora la transcripción de genes celulares, b) promueve el transporte del PIC viral al núcleo poco tiempo después de la infección, c) detiene las células infectadas en la fase G2 del ciclo celular, (d) induce apoptosis y (e) modula las tasas de mutación durante la transcripción inversa. [2]

- **Proteína VPX**

Los miembros del linaje VIH-2/SIVsm/SIVmac de lentivirus de primates portan un gen adicional conocido como vpx. Los genes vpr y vpx están muy relacionados y se ha propuesto que vpx probablemente surgió por adquisición del gen vpr de SIVagm por recombinación homóloga o no homóloga. Al igual que Vpr, Vpx se incorpora en altos niveles a las partículas virales, también a través de una interacción con el extremo C de Gag. Curiosamente, en el linaje VIH-2/SIVsm/SIVmac, dos de las principales funciones de Vpr del VIH-1

Parecen estar divididas entre Vpx y Vpr: Vpx es necesaria para la infección eficiente de células que no se dividen, mientras que Vpr induce la detención del ciclo celular pero no tiene

ningún papel en la orientación nuclear. Se cree que la capacidad de Vpx para promover la infección de células que no se dividen (p. ej., macrófagos derivados de monocitos y células dendríticas) no se debe a sus propiedades cariofílicas, sino más bien a su capacidad para contrarrestar un factor de restricción de la célula huésped que bloquea la transcripción inversa en estos tipos de células.

- **Proteína VPU**

Una característica distintiva del linaje VIH-1 de lentivirus de primates es la presencia del gen vpu, que está ausente en el VIH-2 y en casi todos los SIV examinados hasta la fecha. Vpu es una fosfoproteína de membrana integral multimérica de 81 aminoácidos que contiene una secuencia de anclaje transmembrana N-terminal y un dominio citoplasmático de aproximadamente 50 aminoácidos. Se han predicho tres dominios a-helicoidales: uno en la secuencia transmembrana (residuos 6 a 29), los otros en el dominio citoplasmático (residuos 32 a 51 y 57 a 72). Los sitios de fosforilación se han mapeado a dos residuos Ser en las posiciones 52 y 56. [2]

La ausencia de Vpu no tuvo un efecto perceptible en el procesamiento o transporte de las proteínas Gag, pero provocó que partículas virales aparentemente maduras y completamente gemadas se mantuvieran en la membrana plasmática y en vesículas intracelulares. Es importante señalar que el defecto de liberación de partículas Vpu-minus es distinto del inducido por la mutación de dominio tardío; en el primer caso, los viriones han completado el proceso de gemación y maduración pero permanecen atados a la superficie celular; en el último caso, las partículas no experimentan la ecisión de la membrana y permanecen morfológicamente inmaduras. [2]

- **Proteína NEF**

El gen nef, presente solo en los lentivirus de primates, se superpone aproximadamente a la mitad de los 3 LTR y codifica una fosfoproteína asociada a la membrana de 25 a 34 kD que se incorpora a los viriones y se asocia con el núcleo viral. La unión a la membrana, mediada por una fracción de ácido mirístico unida covalentemente y un grupo de residuos básicos N-terminales, es fundamental para la mayoría de las funciones de Nef.

Nef se sintetiza en altos niveles a partir de la primera transcripción de ARNm empalmada de manera múltiple detectada después de la infección. Aunque Nef fue etiquetado originalmente como un "factor negativo" debido a los informes de que regulaba negativamente la replicación del virus al suprimir la transcripción del LTR del VIH, ahora está claro que en las células cultivadas la expresión de Nef no tiene ningún efecto sobre la propagación del virus o mejora modestamente la cinética de replicación.

Los efectos positivos de Nef sobre la replicación del virus en cultivo son más pronunciados cuando las células objetivo no están muy activadas. In vivo, Nef parece ser un contribuyente clave para la replicación y patogénesis lentiviral sostenida. Nef se compone de varios dominios estructurales: un dominio de “anclaje” N-terminal, un dominio de “núcleo” y un dominio C-terminal flexible. [2]

7.1.8 Clasificación de los Virus de Inmunodeficiencia Humana

Los virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2 (VIH-1, VIH-2) se originaron a partir de los virus de inmunodeficiencia de simios (VIS) de los primates. Por lo tanto, el VIH-1 y el VIH-2 tuvieron cada uno un origen zoonótico, pero ahora se propagan directamente de humano a humano. El VIH-1 se aisló por primera vez en 1983 y el VIH-2 en 1986 y representan dos epidemias diferentes. El VIS de los chimpancés (VIS) dio lugar al VIH-1 en humanos, y el VIS del mono mangabey fuliginoso (VIS) al VIH-2 en humanos.

Estudios que utilizan suposiciones evolutivas del reloj molecular han sugerido que el virus ancestro del VIH-1 apareció alrededor de 1931 y el del VIH-2 alrededor de 1940. Después de este evento de transmisión inicial, es probable que los individuos infectados con estos SIV de primates transmitieran la forma humana de los virus (VIH-1, VIH-2) a otras personas en sus comunidades, desde donde se propagó por todo el mundo. [12]

7.1.8.1 Virus de inmunodeficiencia humana-1

El VIH-1 infecta y mata células que son fundamentales para una respuesta inmunitaria eficaz. A través de interacciones entre la envoltura viral y su receptor celular, CD4 y un correceptor de quimiocina, ya sea CCR5 o CXCR4, el virus infecta células clave de la

respuesta inmunitaria adaptativa, las células T CD4. La disminución de estas células se correlaciona con las manifestaciones clínicas de la enfermedad asociadas con una profunda supresión inmunitaria. El curso de la enfermedad varía enormemente entre las personas infectadas.

Esta estimación está respaldada por un análisis retrospectivo de los participantes en ensayos de vacunas que resultaron ser portadores del VIH, que arrojó un tiempo de supervivencia estimado de 12,1 años. Una explicación precisa para estas diferencias en el desarrollo de la enfermedad sigue siendo difícil de encontrar, pero hay evidencia de contribuciones de factores genéticos virales y del huésped, así como de eventos tempranos en el momento de la seroconversión. [2]

- **Grupos de VIH-1**

Un enfoque alternativo para buscar firmas de adaptación específica del hospedador en el Virus de inmunodeficiencia humana-1 es buscar cambios genéticos similares que ocurrieron independientemente en cada una de las ocasiones en que los SIV saltaron a los humanos. Comparando las secuencias de SIVcpz con las de los ancestros inferidos de los tres grupos del VIH-1, encontramos un sitio en el proteoma que estaba bien conservado entre SIVcpz pero que había cambiado, de la misma manera, en cada uno de los tres saltos del hospedador dando lugar a los grupos M, N y O.

- **VIH-1 M**

Este grupo es responsable de la pandemia del VIH. Casi el 90% de todos los casos de VIH-1 provienen de este grupo. El grupo tiene nueve cepas con nombre: A, B, C, D, F, G, H, J y K. Algunas de ellas tienen subcepas. Los investigadores encuentran nuevas cepas todo el tiempo a medida que aprenden más sobre el grupo M del VIH-1. La cepa B es la más común en los EE. UU. A nivel mundial, la cepa del VIH más común es la C. Los científicos no han investigado mucho sobre otras cepas distintas de la B, por lo que la información sobre el resto es limitada. Los medicamentos que tratan la cepa B (antirretrovirales) también funcionan en la mayoría de las demás.

- **VIH-1 N, O y P**

Los grupos más pequeños de VIH-1 son poco frecuentes fuera de África central occidental, en particular Camerún. Son: N (grupo nuevo, no M o no O): esta forma del virus solo se ha observado en un pequeño grupo de personas en Camerún. Los investigadores no han nombrado ninguna cepa de este grupo porque hay muy pocos casos. (Grupo atípico): este grupo tiene casi tantas variaciones como el grupo M. Sin embargo, los investigadores aún no han identificado sus cepas separadas porque es muy raro. Grupo P: Es el grupo más nuevo del VIH-1. Se le dio su propio nombre debido a lo diferente que es de las cepas M, N y O.

7.1.8.2 Virus de inmunodeficiencia humana-2

El VIH-2 es una zoonosis viral que infecta a los humanos de manera similar al VIH-1. Los estudios filogenéticos sugieren que surgió de monos mangabey hollín infectados con el virus de inmunodeficiencia simia (VIS) en Guinea-Bissau. Los análisis del reloj molecular indican que probablemente se transmitió de especies cruzadas de monos mangabey hollín a humanos entre los años 1940 y 1950. Sin embargo, el primer caso no fue reconocido hasta 1986, cuando un hombre de Guinea Bissau que vivía en Portugal presentó una inmunodeficiencia grave y una prueba de VIH-1 negativa. Varios años después, en 1989, se identificó el primer caso en los EE. UU. Cuando una mujer de Cabo Verde presentó toxoplasmosis del sistema nervioso central, una infección oportunista común que se observa en personas con VIH-1.

Existen ocho linajes conocidos del VIH-2 (A–H), cada uno de los cuales se cree que representa una transmisión única del virus original, SIV de los mangabeys fuliginosos (SIVsm), a los humanos: sin embargo, solo los grupos A y B han continuado transmitiéndose de persona a persona. Aunque el VIH-1 y el VIH-2 solo comparten un 30–60% de similitud genética en general, tienen una organización estructural y genómica similar. Además, el VIH-1 y el VIH-2 tienen rutas de transmisión y objetivos celulares similares. In vitro, los dos VIH comparten varias características biológicas, como la

capacidad de unirse a moléculas CD4, tropismo de células T y células mononucleares, formación de sincitios en células T CD4 y un alto grado de variabilidad genética. A pesar de estas similitudes, el VIH-2 es significativamente menos transmisible que el VIH-1 y muestra diferencias claras con el VIH-1 en la historia natural de la infección.

7.1.8.3 Recombinantes de VIH

La tasa de error de replicación del VIH es tal que cada genoma del VIH recién sintetizado lleva en promedio aproximadamente una mutación. Esta alta tasa de mutación, común a la mayoría de los virus de ARN, permite una rápida exploración del espacio de secuencias de nucleótidos (el universo de todas las posibles secuencias de ARN). Sólo ciertas regiones del espacio de secuencias codifican virus capaces de replicarse; estas regiones pueden conceptualizarse como "picos" en un "paisaje de aptitud" del espacio de secuencias.

El mecanismo exacto por el cual dos cadenas genómicas de ARN retroviral se empaquetan en un único virión (el “apareamiento”) se entiende solo parcialmente. Se cree que un paso clave es la dimerización de las dos cadenas cerca de sus extremos 5' del genoma, lo que a su vez permite la interacción de las señales de empaquetamiento del ARN con las proteínas gag. Dos genomas por virión son una condición necesaria pero no suficiente para la recombinación retroviral: la transcriptasa inversa también debe cambiar de cadena con facilidad. La baja posesividad (adherencia floja al ARN molde) es una propiedad inherente de las transcriptasas inversas retrovirales.

En el ciclo de replicación retroviral normal, la transcriptasa inversa y aproximadamente 1000 pb de la cadena negativa de ADN naciente saltan de la región de repetición 5' de la cadena positiva de ARN a la región de repetición idéntica en el extremo 3' del genoma. Se supone que la baja posesividad necesaria para permitir este salto de un extremo del genoma al otro también permite un cambio entre cadenas con facilidad. Los sitios preferidos para la recombinación del VIH, si los hay, siguen siendo inciertos. Si se encuentran “puntos calientes” de recombinación, pueden estar dictados por estructuras secundarias del ARN que retardan el movimiento de la polimerasa, como sucede con otros virus. Alternativamente, los sitios físicos de recombinación pueden estar distribuidos esencialmente al azar a lo largo del genoma, y los aparentes puntos calientes de recombinación. [2]

7.2 CAPITULO 2: MANIFESTACIONES CLINICAS DE VIH

La inmunodeficiencia progresiva causada por la pérdida progresiva de linfocitos T CD4+ es la base de las manifestaciones clínicas cardinales de la infección por VIH-1. Las innumerables infecciones oportunistas y neoplasias malignas características del SIDA son consecuencia del profundo defecto resultante en la inmunidad celular. Además, varios síndromes clínicos son atribuibles directamente a la infección de órganos específicos por el VIH-1.

El curso de la enfermedad por VIH-1 puede dividirse en tres etapas: infección primaria (o aguda), infección crónica (asintomática) y enfermedad avanzada (SIDA). La duración de cada etapa es muy variable y puede modificarse mediante TAR. Se han desarrollado varios sistemas para clasificar las diferentes etapas de la enfermedad por VIH-1, de los cuales los más utilizados incluyen los desarrollados por los CDC y la OMS. Aunque estos sistemas de clasificación son herramientas epidemiológicas valiosas, su papel en la evaluación y el manejo clínico de pacientes individuales ha sido más limitado. [4]

7.2.1 Características Clínicas del VIH

Una vez que el VIH-1/2 atraviesa la piel y/o mucosas las primeras células blancas que encuentran son las células dendríticas de la mucosa epitelial que transportan el virus a la región ganglionar linfoide más próximas. En el ganglio de produce como mecanismo defensivo, un reclutamiento de células T CD4 activadas, que simultáneamente y potencialmente son blancos del virus favoreciendo en forma local la diseminación viral. También en la superficie de las células dendríticas foliculares del ganglio están atrapados los viriones infectantes, constituyendo una fuente de virus infecciosos listos para infectar a las células susceptibles circundantes. Luego surgen una serie de eventos virológicos e inmunológicos que reflejan la extensión de la diseminación viral, el periodo de la infección primaria abarca de 4 a 8 semanas y en él se distinguen 2 etapas.

Durante las primeras semanas de la infección no se detectan anticuerpos específicos contra VIH-1/2 que es un periodo de ventana precediendo a la detección de la respuesta inmune humoral específica anti-HIV-1, los virus del ganglio regional se diseminan hacia otros órganos linfoides, durante la infección aguda primaria se produce una caída transitoria de 10

a 100 veces del número absoluto inicial de linfocitos T CD4 en sangre periférica eliminando a las células infectadas de la circulación. En general con la seroconversión hay un drástico descenso del virus en sangre periférica acompañado con un ascenso de los linfocitos T CD4, también hay una elevación en el número de linfocitos TCD8 en sangre periférica todos los eventos inmunológicos demuestran que en el desarrollo de una respuesta inmune enérgica pero sin lograr erradicar al virus. [7]

7.2.1.1 Infección Primaria Asintomática

Los eventos virales muestran una dicotomía entre carga viral y la replicación viral en los ganglios linfáticos y en la sangre periférica mientras la carga viral plasmática comienza a disminuir logrando estabilizarse dentro de los primeros 6 meses de la infección la replicación viral en los ganglios linfáticos persiste. El descenso de las células infectadas y los viriones atrapados en la trama de las células dendríticas foliculares serían los responsables de la dicotomía desde un punto de vista inmunológico predomina los mecanismos de activación celular, durante el periodo de latencia clínica se produce una reducción lenta y progresiva del número de linfocitos T CD4 y la carga viral en sangre periférica se mantiene relativamente baja sin embargo en algunas ocasiones la reducción de células es tan agresiva que da paso al desarrollo de VIH Avanzado. [4]

7.2.1.2 Síndrome Retroviral

La adquisición de la infección por VIH-1 se acompaña de síntomas relativamente inespecíficos de una enfermedad viral aguda en aproximadamente el 50% al 70% de los individuos infectados. Los síntomas, que suelen comenzar 2 semanas después de la exposición, incluyen con frecuencia fiebre, faringitis, dolor de cabeza, artralgias, mialgias, malestar y pérdida de peso. Una erupción maculopapular no pruriginosa en la cara y el tronco se produce en hasta el 70% de los casos. Además, la linfadenopatía generalizada es un hallazgo frecuente. La ulceración mucocutánea y la pérdida de peso ayudan a distinguir la infección primaria por VIH-1 de otros síndromes virales.

Puede haber elevaciones modestas en la aspartato transaminasa sérica y el fosfato alcalino, pero la hepatitis clínicamente significativa es poco común. Los títulos plasmáticos de ARN del VIH-1 generalmente alcanzan su punto máximo 1 semana después del inicio de los

síntomas, con un promedio de 10^6 a 10^7 copias/ml y disminuyen a niveles de estado estable (entre 10^3 y 10^5 copias/ml) a los 2 meses después de la infección. [4]

7.2.1.3 Infección Crónica

Tras la resolución de la infección primaria y el establecimiento de un estado virológico cuasi estable, se produce un período prolongado de infección crónica asintomática. Aunque la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante gran parte de esta fase, la replicación viral en curso y la depleción de linfocitos CD4 hacen que el término latencia clínica sea inadecuado. La pérdida de células T CD4 se produce a una tasa promedio de 30 a 60 células/mm3/año, aunque los recuentos de células CD4 pueden permanecer estables durante varios años antes de un período de rápido declive. Una pequeña proporción de pacientes (<1%) experimenta una progresión al SIDA en un plazo de 1 a 2 años. La progresión rápida puede estar asociada con la transmisión de variantes inductoras de sincitio (SI) del VIH-1 (es decir, virus que utilizan el correceptor CXCR4, también conocidos como virus X4).

Mucos pacientes notan fatiga y linfadenopatía durante esta fase por lo demás asintomática de la infección por VIH-1. Eventos clínicos menores, como leucoplasia pilosa oral (causada por infección de células epiteliales orales por el virus de Epstein-Barr), candidiasis oral y vaginal, herpes zóster y una variedad de otras afecciones dermatológicas pueden ser signos tempranos de progresión clínica. [3]

Otras complicaciones específicas de la infección por VIH en sistemas orgánicos incluyen neumonitis intersticial no específica y neumonitis intersticial linfocítica, trastornos del tracto gastrointestinal, disfunción endocrina, anemia y neutropenia, trombocitopenia inmunomediada y una variedad de síndromes reumatológicos. Además, la nefropatía asociada al VIH que conduce a insuficiencia renal es particularmente común entre los afroamericanos y los usuarios de drogas inyectables. [1]

- **Enfermedades Dermatológicas Asociadas a VIH**

La piel de los pacientes VIH suele ser objeto de reacciones farmacológicas en donde la mayoría de los casos son reacciones dermatológicas leves y no obligan a interrumpir el tratamiento pero en ocasiones existen reacciones tan agresivas que ocasionan exantemas

cutáneos graves como son: síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis epidérmica toxica que son ocasionadas por la reacción a ciertos fármacos como lo son: Sulfamidas, los Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosidos, Abacavir, Amprenavir, Darunavir, Fosamprenavir y Tipranavir. Cabe mencionar que los pacientes VIH positivos son altamente fotosensibles a la luz ultravioleta del sol por ende pueden presentar quemaduras de primer y segundo grado en ocasiones muy extremas. [12]

- **Enfermedades Neurológicas Asociadas a VIH**

Las manifestaciones clínicas de carácter neurológico son la causa de un grado considerable de morbilidad en un porcentaje elevado de pacientes infectados por VIH, los problemas neurológicos que se presentan en estos pacientes pueden ser primariamente con la patogenia de la infección por el VIH o ser secundaria a infecciones oportunistas y neoplasias. Entre las enfermedades oportunistas que afectan al sistema nervioso central se encuentran Toxoplasmosis, Criptococcocis, Leucoencefalopatia multifocal progresiva y los Linfomas Primarios del SNC. Otros problemas menos frecuentes son las infecciones por Micobacterias, Sífilis, infecciones por Citomegalovirus, Virus Linfotropos T humanos 1, Tripanosoma cruzi o Acathamoeba.

- **Mecanismo de Caballo de Troya del VIH para infectar las Neuronas**

Las lesiones del Sistema Nervioso Central pueden ser el resultado directo de la infección viral de los macrófagos o de las células gliales del Sistema nervioso Central o ser secundarias a la liberación de neurotoxinas y de citosinas potencialmente neurotóxicas como la IL-1B, el TNF-alfa, la IL-6 y el TGF-BETA. La causa precisa de encefalopatía por VIH permanece poco clara, aunque se cree que la enfermedad es consecuencia de la combinación de los efectos directos de VIH sobre el SNC y la activación inmunitaria asociada. Se ha detectado al VIH en el cerebro de los sujetos con encefalopatía del VIH con las técnicas de transferencia de ácidos nucleicos (Southern), hibridación in situ PCR y microscopia electrónica. Las principales clases de células que parecen albergar al VIH en el SNC son las células gigantes multinucleadas, los macrófagos y las células de la microglia.

Desde el punto de vista histológico, las alteraciones más importantes se descubren en las áreas subcorticales del cerebro y consisten en palidez y gliosis, encefalitis de células gigantes multinucleadas y mielopatía vacuolar. Con menor frecuencia aparecen en la sustancia blanca cambios espongiformes difusos o focales. Las áreas del encéfalo que participan en actividades motoras, lenguaje y de juicio son las más afectadas. No existen criterios específicos para el diagnóstico de la demencia relacionada con VIH y este síndrome debe distinguirse de otras enfermedades que afectan al SNC en pacientes con dicho virus. [9]

- **Enfermedades oftalmológicas asociadas a VIH**

El diagnóstico se establece por los datos clínicos observados por un oftalmólogo experimentado. Son característicos la hemorragia y el exudado perivasculares en la retina. Si el diagnóstico es dudoso por una presentación atípica o por ausencia inesperada de respuesta al tratamiento, puede ser valioso obtener muestras del humor acuoso o del vítreo para las técnicas diagnósticas moleculares. El CMV produce una retinitis necrosante progresiva con pérdida permanente de la visión. En zonas de inflamación previa se puede producir un desprendimiento de retina regmatógeno como consecuencia de la atrofia retiniana. El tratamiento de la retinitis por CMV consiste en valganciclovir VO, ganciclovir IV o foscarnet IV, con cidofovir como alternativa**.** [13]

- **Enfermedades de la Bucofaríngе y aparato digestivo asociadas a VIH**

Durante algún tiempo se observó que la colitis por CMV es una consecuencia de la inmunodeficiencia avanzada en 5-10% de los pacientes con sida. Ha resultado mucho menos frecuente tras la aparición del cART. Se manifiesta por diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y anorexia. La diarrea no suele ser sanguinolenta y el diagnóstico se establece por endoscopia y biopsia. En la primera se encuentran numerosas ulceraciones mucosas y la biopsia pone de manifiesto los cuerpos de inclusión intranuclear y citoplásmicos característicos. [11]

Las enfermedades del sistema hepatobiliar constituyen un problema importante en los pacientes con infección por VIH. Se ha calculado que casi 15% de las muertes en estos enfermos se debe a algún tipo de hepatopatía. Esto es sobre todo un reflejo de los problemas que se observan en el ámbito de la coinfección con la hepatitis B o C, pero también es una consecuencia de la lesión hepática, que va desde la esteatosis hepática a reacciones de hipersensibilidad hacia la reconstitución inmunitaria, que se puede observar en el contexto del tratamiento antirretroviral. [6]

El problema es reversible si se diagnostica oportunamente y se retira el producto lesivo. La administración de nevirapina se ha acompañado de hepatitis colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática, en ocasiones letales. El indinavir puede producir elevaciones leves a moderadas de la bilirrubina sérica en 10-15% de los pacientes con producción de un síndrome semejante al de Gilbert. Puede observarse un modelo semejante de necrosis hepática cuando se administra atazanavir. En el paciente que recibe cART y experimenta incremento inexplicable de las transaminasas hepáticas, se debe prestar una firme consideración a la toxicidad del hígado. [9]

- **Enfermedades Cardiovasculares asociadas a VIH**

En pacientes con infección por VIH se han descrito otros problemas vasculares. En los casos de infección avanzada se pueden encontrar derrames pericárdicos. Sus factores de predisposición son la tuberculosis, CHF, infección micobacteriana, criptococosis, infección pulmonar, linfoma y sarcoma de Kaposi. La pericarditis es bastante rara, pero en una serie, 5% de los pacientes con VIH presentaba derrames pericárdicos de intensidad moderada o grave. El taponamiento cardiaco y la muerte son complicaciones del sarcoma de Kapost probablemente por hemorragia aguda. Se ha informado la ocurrencia de endocarditis trombótica no bacteriana y debe considerarse su existencia en sujetos que experimentan fenómenos embólicos que no pueden explicarse. Cuando se administra con rapidez, la pentamidina IV puede provocar hipotensión como consecuencia del colapso cardiovascular. [4]

- **Enfermedades del Aparato Respiratorio asociadas a VIH**

La frecuencia de las infecciones por micobacterias atípicas también está en aumento en pacientes infectados por el VIH. Se han descrito infecciones hasta por al menos 12 micobacterias diferentes, incluidos M. *bovis* y representantes de los cuatro grupos Runyon. Las micobacterias atípicas más frecuentes son M. *avium* o especies de *M. intracellulare,* el llamado complejo de M. *avium* (MAC). El MAC provoca enfermedades fundamentalmente en pacientes de Estados Unidos y es poco frecuente en Africa. Hay indicios de que la infección previa por M. *tuberculosis* disminuye el riesgo de sufrir la infección por MAC. [4]

Se han descrito dos tipos de neumonía intersticial idiopática en los enfermos con infección por el VIH: la neumonitis intersticial linfática (LIP, lymphoid interstitial pneumonitis) y la neumonitis intersticial inespecífica (NIP, nonspecific interstitial pneumonitis). La LIP, frecuente en los niños, ocurre aproximadamente en 1 % de los adultos enfermos con infección por VIH. Este trastorno se manifiesta por un infiltrado linfocítico benigno en los pulmones y probablemente es consecuencia de la activación sistémica policlonal de los linfocitos que se advierte en las infecciones por VIH y EBV. La biopsia transbronquial resulta diagnóstica en la mitad de las ocasiones; en el resto se requiere una biopsia pulmonar a cielo abierto. Este trastorno generalmente cura por sí solo y no precisa de un tratamiento específico. Los casos más graves se tratan con un ciclo breve de glucocorticoides. [5]

- **Enfermedades del Riñón y Sistema Genito-urinario asociado a VIH**

Las infecciones del aparato genitourinario ocurren con frecuencia en pacientes con infección por VIH; se manifiestan por lesiones cutáneas, disuria, hematuria, piuria, o una combinación de todas y se tratan de la misma forma que en los pacientes sin dicha infección. Las infecciones por el HSV. Las úlceras sifilíticas genitales y las úlceras de los chancros blandos son importantes factores de predisposición para la transmisión heterosexual de la infección del VIH. La mayoría de los enfermos infectados por este virus

que padecen sífilis tiene una presentación típica, pero se han descrito algunos problemas clínicos que anteriormente eran raros en los casos de infección doble. [7]

- **Enfermedades del Sistema Endocrino asociados a VIH**

En el contexto de la infección por el VIH se aprecia una gran variedad de trastornos endocrinos y metabólicos. Estos podrían ser consecuencia directa de la infección por VIH; secundarios a infecciones oportunistas o neoplasias; o resultado de los efectos farmacológicos secundarios. Entre 33-75% de los pacientes con infección por VIH que reciben análogos de timidina o inhibidores de proteasas como componentes del cART padece un síndrome que a menudo se denomina lipodistrofia y que consiste en elevaciones de los triglicéridos plasmáticos, colesterol total, apolipoproteína B y lipoproteínas de alta densidad, más hiperinsulinemia e hiperglucemia. Se ha observado que muchos de estos enfermos presentan cambios característicos del hábito corporal derivados de la redistribución de la grasa y que consisten en obesidad del tronco y emaciación periférica.

En la enfermedad avanzada, la tiroides puede verse infectada por patógenos oportunistas como P. jirovecii, CMV, micobacterias, Toxoplasma gondii y Cryptococcus neoformans. Estas infecciones suelen asociarse con aumento de tamaño difuso e indoloro de la glándula. La función tiroidea suele ser normal y el diagnóstico se establece mediante la aspiración con aguja fina o la biopsia a cielo abierto. [4]

- **Enfermedades del Sistema Hematopoyético asociados a VIH**

Las linfadenopatías, anemia, leucopenia y trombocitopenia, son frecuentes a lo largo de la evolución de la infección por el VIH y pueden ser una secuela directa del virus, una manifestación de las infecciones y neoplasias secundarias o efectos secundarios del tratamiento farmacológico**.** El estudio histológico directo y el cultivo de los ganglios linfáticos o de la médula ósea a menudo son diagnósticos. Se ha descrito un porcentaje elevado de aspirados medulares que contienen agregados linfoides, cuya naturaleza

exacta se desconoce. El inicio del cART resulta en la corrección de la mayor parte de las complicaciones hematológicas que son resultado directo de la infección por el VIH

Las concentraciones de folato suelen ser normales en los pacientes con infección por el VIH; sin embargo, las de vitamina B12 pueden disminuir en los enfermos con sida, probablemente como consecuencia de la aclorhidria prolongada y la malabsorción. La anemia hemolítica autoinmunitaria verdadera es rara, aunque cerca de 20% de los enfermos con infección por el VIH presenta una prueba directa de antiglobulina positiva, tal vez por la activación policlonal de los linfocitos B. La infección por el parvovirus B19 también puede provocar anemia. Es importante tener presente dicha causa, porque responde al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. [13]

- **Enfermedades Inmunitarias y Reumatológicas asociadas a VIH**

De modo similar, se han descrito casos aislados de individuos con inmunodeficiencia variable común caracterizada por hipogammaglobulinemia, en quienes se restablecieron las concentracioness de lg tras desarrollar la infección por el VIH, lo que indica la posible intervención de la hiperactividad de los linfocitos T CD4+ en algunas formas del síndrome. La única enfermedad autoinmunitaria que aparece con mayor frecuencia en los pacientes con infección por el VIH es una variante del síndrome primario de Sjogren**.** Los enfermos con infección por VIH pueden contraer un síndrome caracterizado por hipertrofia de las glándulas parótidas, sequedad ocular y de boca e infiltrados linfocitarios en las glándulas salivales y en el pulmón. [17]

También se pueden presentar neuropatías periféricas, polimiositis, acidosis tubular renal y hepatitis. A diferencia del síndrome de Sjogren, en el que estos infiltrados se componen fundamentalmente de linfocitos T CD4+, en la infección por el VIH se observan sobre todo linfocitos T CDS+. Además, si bien los enfermos con el síndrome de Sjogren casi siempre son mujeres con autoanticuerpos anti-Ro y anti-La que a menudo muestran los haplotipos HLA-DR3 o HLA-B8 del MHC, los pacientes con infección por el VIH que

padecen este síndrome suelen ser varones de ascendencia afroamericana sin anticuerpos anti Ro ni anti-La y que a menudo expresan el antígeno HLA-DR5 [8]

- **Enfermedades oncológicas asociadas a VIH**

Las enfermedades neoplásicas consideradas como definitorias del sida son el sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y carcinoma cervicouterino invasor. Además, parece que también hay mayor incidencia de varias neoplasias malignas no definitorias, como enfermedad de Hodgkin; mieloma múltiple; leucemia; melanoma, y cánceres cervicouterino, cerebral, testicular, bucal, pulmonar, gástrico, hepático, renal y anal. Desde la introducción del cART potente se ha observado un descenso marcado en la incidencia de KS y del linfoma del SNC, de manera que ahora los tumores malignos no definitorios del sida causan más morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH que las neoplasias definitorias del sida y son la causa de casi 25% de las muertes en pacientes con infección por VIH.

El sarcoma de Kaposi es una neoplasia multicéntrica formada por varios nódulos vasculares que aparecen en la piel, las mucosas y las vísceras. La evolución varía desde un curso indolente con signos mínimos de afección cutánea o ganglionar hasta una afección cutánea y visceral extensa y fulminante. Durante el periodo inicial de la epidemia de sida, el sarcoma de Kaposi representó una de las manifestaciones clínicas más destacadas de los primeros casos; este sarcoma apareció en 79% de los enfermos diagnosticados en 1981. Sin embargo, en 1989 sólo se diagnosticó en 25% de los casos, en 1992 en 9% y en 1997 no llegaba a 1 %. El HHV-8 o KSHV está profundamente implicado como cofactor viral en la patogenia del sarcoma de Kaposi. [17]

- **Síndrome de Desgaste**

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituye la pandemia más agresiva de nuestro siglo y actualmente es el problema sanitario más grave por sus consecuencias devastadoras. El adelgazamiento es una característica de la infección por el VIH y de otras enfermedades crónicas, donde el peso bajo o la emaciación indicativa

de malnutrición energético-proteica grave es una complicación frecuente. Normalmente aparece precozmente y sin manifestaciones clínicas, incrementando su gravedad con la progresión de la enfermedad. Inicialmente la malnutrición es calórica y posteriormente energético-proteica.

El perfil lipídico en pacientes VIH+ se caracteriza por un nivel de colesterol total bajo y niveles de triglicéridos altos. Se ignora qué mecanismos producen estos cambios, y se ha especulado con la intervención de las citoquinas. Metabolismo proteico. Va íntimamente ligado al balance energético. El catabolismo proteico está aumentado en los pacientes VIH+, independientemente de la ingesta calórica. Se observaron con técnicas de medición de potasio corporal que en pacientes VIH+ se produce una pérdida de masa celular corporal (MCC) que incluye músculo y vísceras y que involucra a la masa magra y a la masa corporal libre de grasa. [5]

7.3 CAPITULO 3: INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES CON LA INFECCION DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

Entendemos por infección oportunista (IO) aquella producida por gérmenes que invaden a un huésped que presenta un descenso de la capacidad inmunitaria, hecho que ocurre en los niños infectados por el VIH. El adecuado tratamiento y quimioprofilaxis de las mismas ha llevado a un mejor pronóstico en su evolución si bien cuando se producen siguen presentando una elevada morbimortalidad. En este sentido con la introducción de la triple terapia (nuevos antirretrovirales e inhibidores de la proteasa) es posible que podamos constatar a corto plazo un descenso en la incidencia de las IO, debido a la regresión en el grado de inmunosupresión que induce la misma.

El grado de inmunosupresión viene determinado por el número o de linfocitos CD4, marcador más fiel para su valoración. Los valores normales de linfocitos CD4 son diferentes para cada grupo de edad, y tiene importantes connotaciones en cuanto a las medidas profilácticas a utilizar en cada momento según el número de éstos. Las infecciones oportunistas influyen en la calidad de vida de los pacientes. Más de 100

microorganismos, que incluyen bacterias, virus, hongos y protozoos, son responsables de IO. [15]

7.3.1 Mycobacterium Tuberculosis

Tuberculosis, la infección más difundida en la humanidad, la más mortífera de las infecciones, está en la tierra desde antes que lo haya habitado el hombre. Si la raza humana está desde hace 20 o 30.000 años en el planeta (Gore), es posible que el micobacterio descubierto en 1882 por el sabio alemán Roberto Koch, que produce primero la infección y luego la enfermedad lo esté desde mucho antes. El agente descubierto por Koch, Mycobacterium tuberculosis, lleva también su nombre, bacilo de Koch.

Los bacilos son Gram positivos, aunque no se tiñen fácilmente. Estos organismos resisten la decoloración con ácido sulfúrico al 25 por ciento y alcohol absoluto durante 10 minutos y, por lo tanto, se los llama resistentes al ácido y al alcohol. La resistencia al ácido se basa en la integridad de la pared celular. Las formas granuladas o barradas se observan con frecuencia en Mycobacterium tuberculosis, mientras que Mycobacterium bovis se tiñe de manera más uniforme. En cultivos más jóvenes se han reportado bastoncillos y gránulos no resistentes al ácido. [16]

7.3.1.1 EPIDEMIOLOGIA ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS.

En 2023, 1,25 millones de personas murieron de tuberculosis, incluidas 161 000 personas con infección por el VIH. Probablemente, la tuberculosis vuelve a ser la principal causa de muertes en el mundo provocadas por un patógeno infeccioso, tras tres años en los que lo fue la COVID-19. Además, es la enfermedad más mortífera para las personas con infección por el VIH y una causa importante de fallecimientos relacionados con la resistencia a los antimicrobianos.

Se calcula que en 2023 contrajeron tuberculosis 10,8 millones de personas en todo el mundo: 6,0 millones de hombres, 3,6 millones de mujeres y 1,3 millones de niños. Aunque

es una enfermedad presente en todos los países y grupos de edad, se puede prevenir y curar. La tuberculosis multirresistente sigue siendo una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Solo dos de cada cinco personas con tuberculosis farmacorresistente tuvieron acceso a tratamiento en 2023. Las actividades desarrolladas en todo el mundo desde el año 2000 para combatir la tuberculosis han salvado la vida a cerca de 79 millones de personas.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo tuberculoso, una bacteria que suele afectar a los pulmones. Se transmite por el aire cuando una persona enferma tose, estornuda o escupe. La tuberculosis se puede prevenir y curar. Según las estimaciones, alrededor de una cuarta parte de la población mundial se han infectado por el bacilo tuberculoso y entre el 5% y el 10% de estas personas acaba presentando síntomas y enfermando. Las personas infectadas que no han enfermado no transmiten la enfermedad. La tuberculosis suele tratarse con antibióticos y puede ser mortal si no se trata. En algunos países se administra a los bebés y los niños pequeños la vacuna antituberculosa BCG (bacilo de Calmette-Guérin), que previene la muerte por tuberculosis y protege a los niños de las formas graves de esta enfermedad. [14]

7.3.1.2 Mecanismo de Transmisión de la Tuberculosis

El M. tuberculosis penetra en el hombre a través de su vía aérea en la mayoría de los casos. Otras lo hace por vía digestiva y menos frecuentemente por otras vías (tegumentaria, amigdalina, oftálmica, etc.). Los bacilos provienen de otro enfermo que los expele cuando tose o estornuda o habla, manteniéndose en los núcleos de Wells de las gotitas de saliva (gotas de Flügge, en forma de aerosol). Estos son inhalados por otros individuos y al estar en contacto directo con la fuente eliminadora de bacilos tienen un mayor riesgo de desarrollar la infección. Rieder señala que para ser transmisible la tuberculosis a través del aire, las gotitas de saliva deben flotar en él.

La velocidad de caída al piso es proporcional a la superficie de la gotita («droplet») o al cuadrado de su diámetro. En aire ambiente saturado de humedad, la velocidad de

caída hacia el piso desde una altura de 2 metros es de menos de 10 segundos. Es muy poco tiempo para ser importantes en la transmisión. Pero la tendencia a evaporarse de las gotitas es la característica fundamental. Esto disminuye su tamaño, y el tiempo que pasan en suspensión («droplet nuclei») es mucho mayor, inversamente proporcional al cuadrado de su diámetro. [15]

Desde el punto de vista de la infecciosidad, el paciente debe excretar M. tuberculosis en su expectoración. El número total de gérmenes correlaciona bien con el potencial de infecciosidad según Riley. Se requieren entre 5 mil y 10 mil bacilos de Koch por ml de esputos para obtener un examen directo positivo. Con 10 mil por ml la chance de ser el directo positivo llega al 95%, con lo que se logra un umbral de infecciosidad. Hay una correlación entre los pacientes directo positivo, directo negativo con cultivo positivo y directo y cultivo negativo en el grado de desarrollo no sólo de la infección tuberculosa, sino en el desarrollo de enfermedad tuberculosa. [10]

7.3.1.3 Patogénesis de la Tuberculosis

La inmunidad protectora y las variadas manifestaciones clínicas de la infección por Mycobacterium tuberculosis representan un equilibrio delicado entre el bacilo y el tipo, así como la magnitud de la respuesta inmunitaria provocada por el huésped. La respuesta inmunitaria del huésped es un término amplio que refleja complejas interacciones entre varios brazos de la inmunidad que involucran numerosos tipos de células y moléculas.

La tuberculosis pulmonar puede caracterizarse por cuatro fases distintas tras la infección por Mycobacterium tuberculosis. Cada una de estas fases está determinada por la homeostasis entre los factores bacilares y el estado inmunológico del huésped, que incluye tanto la inmunidad innata como la adaptativa (celular y humoral). En primer lugar, tras la inhalación de Mycobacterium tuberculosis, dependiendo de su capacidad microbicida intrínseca, los macrófagos alveolares ingieren el patógeno y lo destruyen.

Esta etapa se caracteriza por un crecimiento logarítmico de los patógenos con poca destrucción tisular. Después de esto, las células T específicas de antígeno se reclutan en el sitio patológico que activan las células monocitoides, lo que lleva a su diferenciación en cualquiera de estos dos tipos de células gigantes, epitelioides y células gigantes multinucleadas de tipo Langhans. Esta es la tercera etapa de la formación del granuloma, que tiene como objetivo aislar la infección del resto del cuerpo y evitar la diseminación de bacilos, por lo que contiene la infección. Esta etapa de latencia, que se interrumpe en condiciones de vigilancia inmunológica deficiente y da lugar a la reactivación endógena de focos latentes que culmina en la tuberculosis posprimaria, que se caracteriza por necrosis por cese.

Las células mononucleares, incluidos los macrófagos alveolares y las células dendríticas [CD], desempeñan un papel crucial durante su encuentro inicial con Mycobacterium tuberculosis por sus mecanismos de defensas intrínsecos o innatos. Esto ha sido demostrado por Lurie en un modelo animal donde se produce una infección temprana y una multiplicación bacilar en conejos susceptibles.

Un papel probable de la molécula de adhesión intercelular específica de CD 3 (ICAM 3) que captura no integrina [DC-SIGN], una proteína transmembrana de tipo II descubierta recientemente, se ha visto implicada en la diseminación mediada por CD de Mycobacterium tuberculosis. Posteriormente, las CD en los ganglios linfáticos presentan algunos de los antígenos secretores tempranos, como la diana antigénica secretada temprana 6 y el antígeno 85 con complejo mayor de histocompatibilidad de clase II.

Se supone que estos antígenos actúan como antígenos dominantes para las células CD4+, que comienzan a acumularse en grandes cantidades en las lesiones durante las primeras etapas de la infección por Mycobacterium tuberculosis. Datos recientes sugieren que probablemente la inmunidad adquirida dependiente de las células T también es fundamental para la protección contra la diseminación y la interrupción de la latencia de la tuberculosis. Sin embargo, puede que no sean tan fundamentales para eliminar la infección inicial por Mycobacterium tuberculosis.

Este prototipo de citocina proinflamatoria es producida por macrófagos, células dendríticas y células similares a Th1 tras la infección y estimulación con Mycobacterium tuberculosis. Desempeña papeles clave en la activación de los macrófagos, la regulación inmunitaria y, en particular, la formación de granulomas mediante la inducción de receptores de quimiocina apropiados en las células T efectoras y, por lo tanto, su reclutamiento al sitio de la enfermedad. En ratones, se ha demostrado que participa en el mantenimiento de la latencia de la infección de tuberculosis y se ha encontrado en el sitio de la enfermedad. Su papel en los seres humanos se evidencia mejor por la aparición de alta incidencia de tuberculosis entre pacientes con artritis reumatoide cuando se los trata con anticuerpos anti-TNF-α. Sin embargo, se cree que es un "arma de doble filo" que causa daños accidentales al tejido del huésped y formación de cavidades, en particular cuando está presente en exceso relativo en el medio. [13]

No hay duda de que el IFN-γ tiene un papel protector en la tuberculosis, pero hay que tener en cuenta que no es la única citocina efectora terminal que confiere protección en la tuberculosis. La producción in vitro de IFN-γ específica de antígeno micobacteriano por parte de las células T de los pacientes representa un marcador sustituto de inmunidad contra la tuberculosis. Sin embargo, existe una gran divergencia de opiniones al respecto entre los investigadores y los médicos.

La importancia de las células T CD4+ auxiliares se demuestra mejor por la incidencia y aparición significativamente mayores de formas graves y diseminadas de tuberculosis entre pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] y Mycobacterium tuberculosis. También lo sugiere la presencia predominante de células T CD4+ auxiliares en el granuloma, superando en número a las células T CD8+. Funcionalmente, las células T auxiliares maduras o de memoria son de dos tipos distintos, es decir, células Th1 y Th2. Las células Th1 producen preferentemente IL-2, IFN-γ y TNF-α para estimular la inmunidad celular, que es crucial para la contención de Mycobacterium tuberculosis. Por otra parte, las células Th2 están predispuestas a producir más IL-4,

interleucina-13, IL-13 e IL-10, etc., y aumentan la producción de anticuerpos, particularmente del isotipo IgE y suprimen la inmunidad similar a Th1. [12]

Se ha propuesto una asociación similar en la tuberculosis y posteriormente la han demostrado varios grupos de investigadores. Sin embargo, todavía se espera un panorama concluyente. Estudios in vitro de la proliferación de células T y su perfil de producción de citocinas tras la estimulación antigénica de PBMC obtenidas de pacientes con tuberculosis y sujetos de control respaldan el papel de la inmunidad polarizada por citocinas en la tuberculosis. [13]

7.3.1.4 Cuadro Clínico de la Tuberculosis pulmonar

Si bien los síntomas de la enfermedad, cuando adquiere caracteres de importancia por su cantidad constituye una verdadera complicación. La patogenia es la ulceración de la pared vascular como consecuencia de la necrosis, ruptura de los aneurismas de Rasmussen dentro de las cavidades o ruptura de pequeños vasos de neoformación dentro de tejidos fibrosos. Las rupturas arteriales y fenómenos vasomotores en su expresión pulmonar rara vez son causa de hemoptisis. Pueden ocasionalmente ser su causa las alteraciones de la pared bronquial ligada con modificaciones vasculares de la mucosa bronquial. Esta bronquitis hemorrágica se traduce patológicamente por una dilatación capilar asociada con una inflamación parietal edematosa y supurante. Con más rareza aún es debida a un granuloma bronquial por fístula gangliobronquial tuberculosa.

La atelectasia pulmonar denota una disminución del aire dentro del pulmón junto con una reducción del volumen; incluye entonces no solamente la falta de expansión pulmonar sino también la retracción debida a la fibrosis pulmonar, frecuente como evolución de la tuberculosis pulmonar. La atelectasia por absorción, es, generalmente, como consecuencia de la obstrucción bronquial, hecho frecuente en la primoinfección tuberculosa por compresiones ganglionares a diferentes niveles del árbol traqueobronquial, aunque puede haber atelectasia sin obstrucción de un bronquio principal, tal como sucede cuando pequeños bronquios son obstruidos por mucus, pus,

caseum; o en la oclusión bronquial por procesos tuberculosos de la pared bronquial. La consecuencia es siempre la reabsorción del aire alveolar, lo que produce dilatación vascular y trasudación serohemorrágica. [16]

El aire asciende rápidamente al vértice del hemitórax y causa el colapso de la porción superior del pulmón; el líquido cae al fondo del hemitórax y comprime al lóbulo inferior. Es necesario el paso de una importante cantidad de aire para producir el colapso completo del pulmón. Clínicamente aparece un brusco dolor torácico y disnea y a veces dramáticamente el colapso. Radiológicamente se comprueba una hiperclaridad que colapsa total o parcialmente el pulmón llevándolo hacia el hilio. Raras veces el neumotórax es bilateral, siendo entonces de carácter grave. [17]

7.3.1.5 Tuberculosis Extra pulmonares

Las tuberculosis extrapulmonares se observan en aproximadamente el 10% de los enfermos internados en servicios de tisiología. En los servicios generales de atención médica la frecuencia es algo mayor; en esas circunstancias presenta serios problemas diagnósticos ya que, si no está acompañada de una localización pulmonar, éste se torna difícil. La tuberculosis extrapulmonar es presumiblemente un marcador de una inmunidad debilitada subyacente que no ha sido bien estudiada.

Hay tres localizaciones que se pueden rotular de graves: la meningoencefálica, la osteoarticular y la renal, que exigirán un tratamiento por un lapso muy prolongado. Los tratamientos complementarios, quirúrgicos, de regla en otra época, son ahora poco frecuentes, no así en las complicaciones, secuelas y otros estadios de la enfermedad. La más frecuente en la era preantibiótica fue la localización laríngea, que afectaba entre el 34 y el 83% de los pacientes con tuberculosis. [15]

7.3.1.6 Tuberculosis y VIH

Los pacientes infectados por HIV/SIDA presentan lesiones tuberculosas pulmonares que se caracterizan por su escasa uniformidad y ubicación anatómica anárquica. Son

lesiones predominantemente exudativas y a la observación los pulmones en general se presentan erguidos, la serosa congestiva y en muchos casos con exudado seroso en su superficie. Otra de las características destacadas son las amplias áreas de hepatización con escasa cavitación. Hay variaciones en las características del estudio histopatológico que dependen fundamentalmente de la reactividad inmunológica de los pacientes. En los pacientes con serología para HIV positiva, que desarrollan un SIDA y están con 200 células T colaboradoras CD4+/mm3, la infección por el bacilo de Koch se debe a una reactivación o nueva exposición a micobacterias.

Como el HIV infecta a los linfocitos T y a los macrófagos la respuesta inmunitaria es deficiente. La misma presenta un cuadro histopatológico con amplias áreas de necrosis, con numerosos restos nucleares, con ausencia de células epitelioides y células gigantes de Langhans, con macrófagos periféricos con citoplasma claro. La caseificación consiste, en la presencia de un material granular, amorfo, eosinófilo, con restos nucleares. Un detalle significativo es la presencia de numerosos leucocitos neutrófilos que en sectores pueden presentar degeneración piocitaria.

Falta completamente el clásico granuloma tuberculoso. Sin embargo en estas formas de tuberculosis no reactivas, la demostración de numerosos bacilos de Koch en los cortes histológicos es habitual. Es así que cuando la histopatología no facilita la realización del diagnóstico el hallazgo de bacilos ácido-alcohol resistente permite efectuarlos. Cuando los pacientes presentan una inmunodepresión grave, menos de 60 células CD4+ por mm3 se pueden producir infecciones oportunistas por Mycobacterium avium-intracellulare. Estas infecciones afectan preferentemente el aparato digestivo aunque también pueden comprometer el pulmón. Se diseminan por el sistema retículoendotelial produciendo extensas linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. [15]

7.3.2 Infecciones Micóticas Oportunistas

En las últimas dos décadas la incidencia de las micosis ha aumentado significativamente por la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), uso de agentes inmunosupresores y de fármacos citotóxicos así como por el creciente

uso de sistemas invasivos de diagnóstico y tratamiento. La respuesta inmune es diferente según el hongo que debe atacar. Así algunos solo son capaces de inducir enfermedad en individuos inmunocomprometidos y se les conoce como hongos oportunistas; otros, por el contrario, pueden producir enfermedad en individuos sanos inmunocompetentes y se les conoce como hongos patógenos.

Algunos de los hongos patógenos de los humanos cambian la forma en que crecen durante el proceso de invasión de tejidos. Estos patógenos, conocidos como dimórficos, suelen cambiar de una forma hifal multicelular en el ambiente natural (fase infectante) a una forma de una sola célula gemante en tejidos (fase parásita). Tales cambios morfológicos se deben a estímulos ambientales o del hospedero que facilitan la evasión de la respuesta inmunológica o la diseminación del hongo. [18]

7.3.2.1 Características fisiopatológicas de las infecciones fúngicas.

Los hongos, a diferencia de los patógenos bacterianos o virales, poseen varias particularidades respecto a su interacción con las células del sistema inmunológico del hospedero. Por ejemplo, algunas especies fúngicas como Coccidioides sp., Histoplasma sp. Y Sporothrix sp. Son dimórficas, lo que las hace capaces de llevar a cabo una morfogénesis en respuesta a estímulos ambientales o propios del hospedero. Esto facilita la evasión inmunológica, diseminación y posterior ocupación del nicho biológico en el hospedero.

El desarrollo hifal de este hongo induce una pérdida selectiva de la respuesta proinflamatoria mediada por TLR-4, lo que afecta el equilibro Thl/Th2 y resulta en un estado ventajoso para el patógeno. Algunos reportes recientes indican que los polimorfismos en TLR-1 predisponen a candidemia, en tanto que los polimorfismos en TLR-4 predisponen a aspergilosis invasiva en pacientes con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. [18]

Se ha reportado que los CLR (del inglés C-Type Lectin Receptors) (Dectina-1, Dectina-2, DC-SIGN, Mincle y el receptor de manosa) reconocen de manera colectiva componentes de la pared celular fúngica (mananos N-unidos, alfa y betaglucanos y quitina, entre otros), mientras que la Galectina-3 ha mostrado la capacidad de reconocer betamanósidos. La Dectina-1 reconoce betaglucanos en las paredes celulares fúngicas y dispara respuestas inmunológicas con producción de citocinas pro y antiinflamatorias.

La participación de los linfocitos Te ha sido menos estudiada en las infecciones fúngicas que la de los Th; a pesar de ello, existe evidencia de su activación por las APC que presentan antígenos fúngicos en el contexto molecular MHC I. En modelos animales de infección pulmonar por P. brasiliensis y H. capsulatum en ratones a los que se les eliminaron los linfocitos Te, se determinó la importancia de dichas células en la eliminación de patógeno. En la infección por C. neoformans, la función principal atribuida a los linfocitos T es la lisis de las células fagocíticas infectadas con el hongo. Los linfocitos Te se han asociado con la protección contra Coccidioides sp.; además, están relacionados con la inhibición del crecimiento de las hifas de C. albicans. [13]

- **Pneumocystosis**

Pneumocystis jirovecii (P. jirovecii), anteriormente llamado P. carinii, y que era considerado un protozoo, es ahora reconocido como un hongo gracias a los estudios moleculares. P. jirovecii constituye uno de los principales agentes causantes de infección oportunista en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En la mayoría de los pacientes, se presenta un cuadro de neumonitis que progresa a neumonía y existen al menos 3 patrones distintos de acuerdo con las manifestaciones clínicas o el estado inmune del paciente. El primer patrón se presenta en pacientes con inmunosupresión severa, como lo es el caso de niños con desnutrición severa o inmunodeficiencias congénitas, y en pacientes con VIH con CD4 muy bajos. Este patrón se caracteriza por hipoxemia con tos y disnea leves, la mayoría sin fiebre. Los niños

pueden progresar a insuficiencia respiratoria, evidenciándose presencia de aleteo nasal y tirajes intercostales con cianosis en casos severos.

Un segundo patrón se presenta en pacientes con inmunodeficiencia desconocida, con comienzo súbito de hipoxemia, fiebre, tos, taquipnea y disnea, la cual progresa rápidamente a compromiso respiratorio severo. El tercer patrón de la enfermedad ocurre como parte del síndrome de reconstitución inmune o IRIS (por sus siglas en inglés), el cual clásicamente se da en aquellos pacientes en quienes se ha iniciado la terapia antirretroviral y reaparecen los síntomas respiratorios luego de una mejoría inicial de estos. Este patrón también se ha descrito en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

En todos los casos, el examen clínico evidenciará solo la disnea, cuando está presente, y tos seca, dado que la auscultación pulmonar suele ser normal. En una tercera parte de los pacientes, pueden auscultarse crépitos basales, constituyendo un signo de mal pronóstico, por el gran compromiso pulmonar que estos representan. El compromiso extra pulmonar por P. jirovecci es inusual. La incidencia no está bien definida pero se estima que es 1000 veces menos frecuente que la forma pulmonar, y cuando se presenta compromete principalmente ganglios linfáticos. [18]

- **Histoplasmosis**

Micosis profunda o sistémica causada por un hongo dimorficos denominado Histoplasma capsulatum var. Capsulatum, que afecta el sistema reticuloendotelial. Por lo regular se inicia a nivel pulmonar y despues puede diseminarse a diferentes órganos. La histoplasmosis capsulati o americana es producida por un hongo dimorfi co denominado Histoplasma capsulatum variedad capsulatum, clasificado dentro de la división Ascomycetes, del orden Onygenales y se le conoce una fase teleomorfica que se denomina Ajellomyces capsulatus.

Histoplasma capsulatum por lo regular penetra por via respiratoria; las esporas o conidios son transportados con facilidad y pueden atravesar bronquiolos llegando al

alveolo, donde generan un complejo primario similar al tuberculoso, es decir, constituido por linfangitis y adenopatias hiliares. La respuesta inmunitaria aparece en un término de 3 a 4 semanas; durante la primo-infeccion es posible que se lleve a cabo una diseminacion “silenciosa”, sobre todo a ganglios linfaticos y bazo. Una vez que se presenta el primo-contacto, la mayoria de los pacientes (95%) sana en forma espontánea y solo mantienen respuesta inmunologica a la IDR; en pocas ocasiones se observan radiologicamente focos de calcifi cacion en pulmones, bazo y ganglios linfaticos.

En las formas fulminantes se agregan fiebre, mal estado general, diaforesis, pancitopenia, síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, insuficiencia suprarrenal, además de coagulación intravascular diseminada; 80% de los enfermos es menor de un año de edad. La histoplasmosis es una de las infecciones micóticas sistémicas más frecuentes en varones con SIDA en estadio C3, con recuentos de CD4 menores de 200, que puede iniciar como una faringitis crónica. Se observan lesiones cutáneas o en mucosas, así como síntomas generales, como fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e incluso endocarditis. En la piel no se presentan manifestaciones específicas; se observan pápulas umbilicadas, nódulos, úlceras, abscesos fríos y placas eritematoescamosas o verrugosas, especialmente en cara y pecho. [18]

- **Coccidiodomicosis**

La coccidioidomicosis es una micosis profunda causada por dos hongos dimorficos (bifasicos) denominados Coccidioides immitis y Coccidioides posadasii; se caracteriza por una gran variedad de manifestaciones clinicas; en general se presenta como coccidioidomicosis primaria pulmonar y coccidioidomicosis progresiva o diseminada, que afecta piel, tejido celular subcutáneo, ganglios linfáticos, huesos, articulaciones, vísceras y sistema nervioso central.

Los artroconidios de Coccidioides spp. Penetran por vía respiratoria, son transportados hasta los bronquios terminales y alveolos, entrando así en contacto con el organismo; a

nivel pulmonar se forma un exudado rico en polimorfonucleares; en la mayor parte de los casos estos son destruidos o fagocitados, pero cuando no sucede, proliferan, induciendo una respuesta inflamatoria que origina la primoinfeccion, de forma similar a la tuberculosa, que es en la mayoría de casos (60 a 75%) asintomática; el resto (25 a 40%) cursa con sintomas banales que son fáciles de confundir con resfriados o gripes. Solo 0.5 a 2% de los casos dan sintomatología pulmonar grave. En una proporción muy baja (2/1 000 casos), la enfermedad tiende a diseminarse a partir del cuadro primario por vía linfática o hematógena hacia otros órganos, como piel, tejido subcutáneo, huesos y vísceras, originando la coccidioidomicosis generalizada, que por lo regular tiene mal pronóstico.

Se presenta fiebre de hasta 40 °C, dolor retrosternal, tos seca o con esputo blanquecino o purulento con estrias sanguinolentas, malestar general con anorexia y reducción de peso. Entre 14 y 33% de estos pacientes además presentan alguna manifestación cutánea, como son: eritema nudoso o multiforme, exantema morbiliforme o conjuntivitis flictenular; se han descrito dermatosis neutrofilicas (sindrome de Sweet) y dermatitis granulomatosa intersticial que semeja granuloma anular o necrobiosis lipoidica. A veces se presentan dolor articular e inflamación o flogosis (motivo por el que también se conoce a la enfermedad como “reumatismo del desierto”) [18]

- **Candidiasis**

Micosis causada por diversas especies de levaduras oportunistas del genero Candida, en especial Candida albicans; presenta una variedad de cuadros clínicos; afecta en particular mucosas (boca, vagina, etc.), piel, unas y de manera excepcional otros organos como pulmones e intestino.Considerada como una clasica enfermedad producida por hongos patogenos oportunistas, la candidosis requiere forzosamente de factores predisponentes; la mayor parte de las veces se origina de manera endogena, casi siempre atribuible a dos procesos.

Proviene por lo regular de la candidiasis oral; es común en pacientes leucémicos y diabéticos descompensados. En la endoscopia se observan placas blanquecinas

similares a las orales, sobre un fondo eritematoso. La sintomatología más frecuente es disfagia, nausea y vomito; los pacientes refieren ardor y dolor que dificultan la alimentación. Es importante citar que en promedio en 75% de los pacientes con VIH-SIDA, la candidiasis oral está acompañada de esofagitis candidosica; por tanto, los tratamientos no deben ser localizados a boca, sino más bien es necesario emplear antimicóticos sistémicos. [17]

- **Criptococosis**

Es una micosis de curso subagudo o crónico, causada por levaduras patógenas oportunistas denominadas Cryptococcus neoformans y Cryptococcus gattii; se caracteriza por afectar inicialmente pulmones, y después diseminarse a piel y vísceras, con una clara predilección hacia el sistema nervioso central (SNC). La criptococosis pulmonar se inicia por inhalación de propagulos, los cuales pueden estar compuestos de las levaduras, fragmentos de micelio o seudomicelio, y también de las esporas o basidiosporas (fase teleomorfica); cualquiera de estas estructuras llegan hasta los alveolos, atravesando las vias respiratorias para generar el primo-contacto pulmonar, que la mayoria de veces cursa de manera subclinica o asintomatica y no produce una respuesta inflamatoria tan intensa como lo hacen otros hongos o micobacterias. C. neoformans prolifera con rapidez si no existe una adecuada defensa celular, en especial celulas mononucleares (linfocitos, histiocitos, etc.).

Una vez ubicados los microorganismos en el SNC, generan lesiones que se desarrollan en las meninges y afectan los nervios craneales, tallo cerebral y cerebelo; el cuadro provocado es, en general, de una meningitis crónica. A partir de este foco puede diseminarse hacia otros órganos como vísceras, piel y huesos. La afección pulmonar por lo general es asintomática; esta neumonitis da manifestaciones clínicas en 35 a 77%, a veces dolor torácico y fiebre. [13]

En casos graves se produce síndrome de dificultad respiratoria. Se disemina hacia cualquier órgano, en especial el SNC (60% en pacientes con SIDA), hígado, riñón,

próstata, huesos o articulaciones y ojos. El SNC es el primer sitio al cual se presenta diseminación tras la infección pulmonar; se manifiesta por cefalea frontotemporal y retro ocular (75%), náuseas y vómito (10%), confusión mental, psicosis, visión borrosa, fotofobia y nistagmo; después hay rigidez de nuca y signos de Kernig y Brudzinski (50%). Las lesiones cutáneas se presentan en 10 a 15% de los enfermos; son únicas o múltiples; se encuentran en cualquier ubicación, pero predominan en cara, cuello y tórax. [18]

7.3.2.2 Infecciones Fúngicas y VIH

Las infecciones por hongos asociadas a la infección por el VIH varían dependiendo de las condiciones epidemiológicas, sociales y económicas de la región, siendo la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes. El aumento en la incidencia de infecciones fúngicas sistémicas en las últimas dos décadas ha sido abrumadora. Antes, eran hongos patógenos dimorficos, que se sabe que causan infecciones sistémicas. Sin embargo, a partir de la década de 1960, hongos oportunistas comenzaron a causar más número de infecciones, especialmente en el huésped inmunocomprometido. Más recientemente, los nuevos y menos frecuentes agentes fúngicos están siendo cada vez más asociados a la infección en VIH. [13]

7.3.3 Infecciones Parasitarias Oportunistas

La interacción parásito-huésped tiene que ocurrir bajo condiciones necesarias y, las más de las veces, el contacto es accidental; no obstante, el parásito puede buscar alimento y si existen sustancias que libera el huésped necesario para aquél, se dirige en su dirección y se establece sobre o dentro de él. Para el primer caso puede considerarse como huésped al propio hombre: cuando este se encuentra con el parásito, este último ingresa por alguna vía y trata de sobrevivir; en otras palabras, ocurre una infección (establecimiento, sobrevivencia y reproducción en los tejidos del huésped), la cual genera cambios en el huésped, que provocan una diversidad de reacciones en él. La interacción parásito-huésped se crea en un microambiente. [20]

Varios parásitos no son patógenos de por sí y el daño que inducen se debe a reacciones inmunológicas que no destruyen el parásito pero que resultan nocivas porque desencadenan un proceso inflamatorio. En las infecciones por P. malarie y por esquistosomas se generan complejos inmunes que pueden producir glomerulonefritis y vasculitis. La enfermedad de Chagas produce miocarditis y megaesófago por reacciones autoinmunes. Un protozoo flagelado, Trichomonas vaginalis, infecta el epitelio de las vías urogenitales, al cual se adhiere por la presencia de receptores para la fibronectina y la laminina y causa daños a las células a las cuales se adhiere. [19]

7.3.3.1 Características Fisiopatológicas de las Infecciones Parasitarias

El estudio de la respuesta inmune contra los parásitos ha permitido esclarecer, al menos en parte, la dicotomía en la respuesta de LsTh (ayudadores) en Th1 y Th2 y definir las citoquinas generadas por cada una de estas subpoblaciones. En general los protozoos inducen respuesta Th1 y los helmintos, Th2. La respuesta inmune contra los parásitos suele ser muy compleja. Tiene componentes innatos y adquiridos. El ciclo de vida de *Plasmodium* spp. Es complejo y también lo es la respuesta inmune contra él. En varias circunstancias, la respuesta inmune se hace nociva contra el hospedero y refuerza el efecto patógeno del parásito como suele ocurrir en la leishmaniasis, infección en la cual la IL-10 y los LsTreg pueden agravar el proceso. [20]

Durante la infección, el sistema inmunológico está expuesto a diferentes moléculas derivadas de los parásitos, entre estas proteínas, lípidos y glicoconjugados presentes en su superficie o en los productos E/S. La función de las moléculas derivadas de helmintos con las células de respuesta inmunológica del hospedero da como resultado un cambio de la respuesta inflamatoria hacia una respuesta predominantemente antiinflamatoria de tipo Th2 que suele ser "permisiva' a la infección. [13]

- Toxoplasma Gondii

Toxoplasma gondii tiene un ciclo de reproducción y transmisión que comprende una fase sexual en el epitelio entérico del huésped principal (los felinos) y una fase de

reproducción asexual extra intestinal en los huéspedes intermediarios (mamíferos y aves). Existen tres estadios o formas del toxoplasma infectantes para el ser humano: taquizoíto, bradizoíto y esporozoíto. Bajo ciertas condiciones, los taquizoítos se transforman en bradizoítos o cistozoítos, los cuales se multiplican con suma lentitud y se encuentran dentro de quistes, que pueden alcanzar un diámetro de 50 a 200 µm y contienen un gran número de bradizoítos.

En los individuos cuyo sistema inmunitario es competente, la infección es casi siempre asintomática. En algunos casos, o en los individuos inmunodeficientes o inmunosuprimidos, se observa toxoplasmosis sintomática. Los síntomas son muy variables e inespecíficos e incluyen fiebre, malestar general, linfadenopatía, miocarditis y encefalitis, todos los cuales son comunes a otras enfermedades infecciosas, lo que dificulta el diagnóstico. [19]

La infección por *T. gondii* puede persistir durante toda la vida del huésped sin ninguna complicación. Además, la inmunidad antitoxoplasma protege al individuo contra cualquier reinfección, por toda la vida. Sin embargo, en los individuos cuya respuesta inmune se encuentra suprimida o deficiente, la toxoplasmosis puede ser grave, con consecuencias fatales; la más frecuente de las cuales es la infección del sistema nervioso. Estos individuos forman grupos de riesgo, de los cuales se puede hacer referencia a los pacientes enfermos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o que han recibido tratamiento inmunosupresor. En el caso de los primeros, la toxoplasmosis aguda suele ser consecuencia de una reactivación de la infección latente.

Las consecuencias de la toxoplasmosis congénita son variables según la etapa del embarazo en la cual se contrae la infección: mientras más temprana es la etapa en la que se contrae, más graves son las consecuencias. Así durante los primeros meses del embarazo, la transmisión del parásito al feto puede provocar un aborto o conducir al nacimiento de niños anormales que presentan una tríada clásica: coriorretinitis, calcificaciones intracraneanas e hidrocefalia. Si la infección tiene lugar en los últimos meses del embarazo, los niños por lo general son asintomáticos al nacer, pero pueden

presentar secuelas más tarde, como coriorretinitis, retraso psicomotor y mental, etc. Sin embargo, la frecuencia de la transmisión de la toxoplasmosis es muy alta si se adquiere durante los últimos meses del embarazo. [20]

- **Taenia Solium / Taenia Saginata**

Taenia solium, que por lo general se conoce como “solitaria” y que desde la Antigüedad se le reconoce como infectante del humano, pertenece a la subclase Eucestoda, del orden Cyclophyllidea y la familia Taeniidae. El parásito es hermafrodita y tiene dos tipos de huéspedes: uno definitivo (los humanos) y otro intermediario (los cerdos). En humanos causa “teniasis” cuando la fase adulta de Taenia solium se establece en el intestino y “cisticercosis” si la fase larvaria que se denomina cisticerco se encuentra en tejidos extraintestinales; en cerdos se produce sólo cisticercosis. La otra especie importante para los humanos porque es causante de teniasis es Taenia saginata; tiene menos importancia desde el punto de vista clínico y epidemiológico, pues hasta el momento no se ha demostrado que cause cisticercosis en humanos.

Los proglótidos más cercanos al cuello son inmaduros y conforme se alejan en el estróbilo maduran y producen gran cantidad de huevos en el útero (> 50 000), que fecunda el esperma liberado de los testículos. Cuando ya tienen sus órganos de reproducción formados se denominan proglótidos maduros, los cuales tienen tres lóbulos ováricos. Debido a su capacidad de hermafroditismo, en que sus órganos femeninos y masculinos están en cada proglótido, la fecundación es incontrolada. Los embriones que se forman después de la fecundación están cubiertos por bloques de queratina, se encuentran en los proglótidos más lejanos y reciben el nombre de grávidos; estos últimos presentan ramas uterinas. [19]

Taenia saginata también pasa por las fases de huevo, larva (cisticerco) y adulto. El huevo es idéntico al de T. solium y sólo se distinguen por componentes moleculares. El cisticerco es una fase no identificada aún, pero lo más probable es que se desarrolle en las reses; sin embargo, este hecho aún no ha sido plenamente identificado. El gusano

adulto mide entre 5 y 10 m de longitud y 5 a 10 mm de ancho. El escólex, a diferencia de T. solium, no tiene rostelo armado, pero tiene cuatro ventosas que le sirven como órganos de fijación a su huésped. Los proglótidos maduros tienen dos lóbulos ováricos; los grávidos tienen más de 13 ramas uterinas, lo cual es útil para el diagnóstico, y el estróbilo puede contener más de 2 000 proglótidos. [20]

La neurocisticercosis es la enfermedad más grave que produce *T. solium*. El periodo de incubación es largo, por lo regular de cuatro a cinco años, y los síntomas varían en función del sitio donde se establezcan los cisticercos, el estado y número de parásitos, así como la reacción inmunológica que se establece en su contra. La epilepsia es la manifestación clínica más común, aunque también se observan alteraciones motoras, sensoriales y de la función mental. En áreas endémicas se informa que más de 50% de los casos de epilepsia se debe a la neurocisticircosis. La presencia de más de un cisticerco en diferentes localizaciones del cerebro puede producir diversas expresiones clínicas en un solo individuo, como parestesias, anestesia localizada, síntomas visuales y auditivos, afasia y amnesia. [20]

7.3.3.2 Infecciones Parasitarias y VIH

Después de 30 años de epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), los parásitos han sido una de las infecciones oportunistas (IO) más comunes y una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad asociadas con los pacientes infectados por VIH. Debido a la inmunosupresión severa, están surgiendo patógenos parasitarios entéricos en general y son IO capaces de causar enfermedad diarreica asociada con el VIH. De estos, Cryptosporidium parvum e Isospora belli son los dos parásitos protozoarios intestinales más comunes y plantean un problema de salud pública en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Estos son los únicos dos parásitos protozoarios entéricos que permanecen en la definición de caso de SIDA hasta la actualidad. [12]

7.3.4 Infecciones Virales Oportunistas

Los virus son segmentos de ácido nucleico envueltos en una cápsula de proteína o lipoproteína, que tienen la capacidad de penetrar a células del hospedero para secuestrar su maquinaria de generar progenie. Dependen siempre de la célula que invaden para fuente de energía, materia prima y síntesis proteica. Tienen una estructura simétrica, con un núcleo de ADN o ARN, enzimas como polimerasa y transcriptasa reversa, una cápsula proteica y algunos, tienen una cobertura lipídica que les permiten salir de la célula en donde se replican. Son agentes infecciosos cuyo genoma posee menos de 300 genes, en algunos casos sólo tres.

Al infectar un organismo pueden producir enfermedad aguda, crónica, lenta o bien pasar desapercibidos. El sistema inmune puede desactivarlos, destruirlos, convivir con ellos o ignorarlos. A su vez, ellos pueden atacar al sistema inmune y alterar su función o destruir sus células. Contra la infección viral se puede generar inmunidad transitoria, permanente o una que le permita al virus entrar en un estado de latencia, del cual puede reactivarse semanas, meses o años más tarde. [1]

7.3.4.1 Características Fisiopatológicas de las Infecciones Virales

Los PAMPs virales son reconocidos por PRRs presentes en la membrana de las células y en sus endosomas. Varias de las células del sistema inmune reconocen partículas virales por medio de los TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9, que están en la membrana de los lisosomas, e inducen la producción de IFNs de la clase I o sea IFNα y β. La defensa contra virus se basa principalmente en la acción de los IFNs mencionados, citoquinas de la inmunidad innata que actúan sobre las células infectadas y crean un ambiente antiviral en las células vecinas a las infectadas. Las infecciones virales activan más de 300 genes, varios de los cuales codifican para IFNs, pero se ignora la actividad de la mayoría de los otros genes. [3]

Los interferones son citocinas cuyo nombre fue atribuido originalmente por su capacidad para inhibir la replicación de diversos tipos de virus tanto *in vitro* como *in vivo;* luego se demostró que también tienen efectos pleiotrópicos en muchos aspectos de la

fisiología celular. Los interferones se clasifican en dos grandes superfamilias: interferones tipo I e interf erones tipo II; ambas superfamilias actúan por medio de receptores de membrana, aunque no guardan relación estructural entre ellas.

Diversos componentes virales pueden inducir (lo mismo a nivel de receptores celulares que a nivel genético) que se active la producción de interferones. En particular, se sabe que el RNA viral de doble cadena es capaz de inducir la producción de IFN-~ al activar factores de transcripción. Las vías de inducción de interferones tipo I pueden diferir durante las fases iniciales de la activación celular, pero, por último, convergen en las mismas regiones reguladoras de los genes que promueven su transcripción. Por ejemplo, el promotor de IFN-~ está constituido por varios elementos y proteínas que regulan positiva o negativamente la transcripción. [10]

- **Citomegalovirus**

El citomegalovirus humano (HCMV) es una infección viral ubicua con distribución mundial. El virus es la causa infecciosa más importante de enfermedad congénita, un oportunista importante en el huésped inmunodeprimido y una causa ocasional de enfermedad febril, así como de mononucleosis infecciosa en la población general. El HCMV infecta a una abrumadora mayoría de la población, propagándose de manera eficiente durante toda la vida y en todo el mundo a través del contacto directo con secreciones corporales. Al igual que otros herpesvirus humanos, el HCMV nunca se elimina por completo y permanece latente durante la vida del huésped.

El virus eliminado de manera persistente y esporádica es una fuente recurrente importante de virus para la transmisión. La susceptibilidad a la enfermedad por HCMV está asociada con un sistema inmunológico comprometido, en particular relacionado con defectos en la función celular de las células T CD4 y CD8. Durante el embarazo, la transmisión intrauterina al feto da lugar a daño neurosensorial. En los pacientes inmunodeprimidos como es el caso de pacientes VIH positivos.

Todos los herpesvirus beta comparten características comunes, incluyendo apariencia en micrografías electrónicas, un ciclo de replicación prolongado en cultivos celulares, especificidad de especie y un tropismo por tipos de células hematopoyéticas y epiteliales diferenciadas. Los citomegalovirus aislados de una especie de mamífero se propagan más fácilmente en citoblastos cultivados de la especie hospedadora homóloga. Durante la infección natural, el HCMV ataca a las células epiteliales y mieloides (monocito/macrófago y dendríticas), así como a los citoblastos y las células endoteliales. Las células infectadas por HCMV desarrollan una citopatología característica, que exhibe inclusiones nucleares y citoplasmáticas.

Estas últimas están asociadas con un compartimento de ensamblaje viral citoplasmático distinto (AC) compuesto de membranas celulares y orgánulos que sustentan los pasos finales virales en la maduración y liberación. Cuando se propagan en ibroblastos humanos, los aislados clínicos de HCMV adquieren mutaciones de una manera que sugiere un proceso de adaptación. [2]

- **Epstein Barr Virus**

La subfamilia de los gammaherpesvirus está formada por el género gamma 1 o Lymphocryptovirus (LCV), que incluye EBV y otros linfocriptovirus de primates, y el género gamma 2 o Rhadinovirus (RDV), que incluye herpesvirus saimiri (HVS) y el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV), así como virus relacionados de especies de primates y no primates. Muchas especies de primates del Viejo Mundo y algunas del Nuevo Mundo tienen LCV endémicos que son colinealmente homólogos al EBV. En cambio, los RDV son endémicos no solo en la mayoría de las especies de primates, sino también en muchas especies de mamíferos subprimates.

Uno de los aspectos más interesantes de la infección por EBV es la capacidad del virus de inmortalizar linfocitos B en cultivos celulares y establecer una infección en gran medida latente en la que se expresan pocos genes virales. Los linfocitos B infectados con EBV

se inmortalizan y proliferan indefinidamente como líneas celulares linfoblastoides (LCL). Es esta característica del EBV la que probablemente contribuye a la asociación del EBV con los cánceres humanos. Esta sección se centrará en los genes virales expresados en las LCL porque estos genes han sido ampliamente estudiados. Solo un subconjunto de los aproximadamente 80 genes codificados por EBV se expresan abundantemente en linfocitos B infectados de forma latente. [3]

- **Virus JC**

El virus JC y el virus BK (BKV) se aislaron por primera vez en 1971, el primero del tejido cerebral de un paciente que sufría de encefalopatía multifocal progresiva (PML) y el segundo de la orina de un receptor de aloinjerto renal con pielonefritis crónica . Ambos son miembros de la familia Polyomaviridae y son virus sin envoltura con cápsides icosaédricas que contienen un genoma de ADN bicatenario pequeño, cerrado y circular. El JCV es el agente etiológico de la PML , mientras que el BKV está involucrado en la nefropatía asociada al poliomavirus en pacientes que reciben trasplantes renales . La organización genómica de ambos virus en términos de regiones reguladoras y codificantes es muy similar a la del virus vacuolante de simios 40 (SV40).

En cada caso, la región reguladora consiste en el origen de la replicación del ADN y elementos promotores/potenciadores y es responsable de regular la expresión de los genes tempranos y tardíos. Ambos genomas son oncogénicos en animales de experimentación y pueden transformar células en sistemas de cultivo de tejidos. Además, se ha detectado cada genoma en una variedad de tumores humanos. A pesar de las extensas similitudes estructurales y genómicas, el JCV y el BKV muestran biologías distintas con respecto a la infección de tejidos específicos en el huésped humano. Este artículo destaca los avances recientes en la comprensión de la biología del JCV y el BKV y su participación en enfermedades humanas. [1]

7.3.4.2 Infecciones Virales y VIH

Tener VIH debilita el sistema inmunitario del cuerpo. Destruye los glóbulos blancos que combaten las infecciones. Esto aumenta el riesgo de contraer infecciones oportunistas, enfermedades graves que se aprovechan de un sistema inmunitario débil. Estas infecciones son menos comunes y menos graves en personas sanas. Las personas que tienen sida, la etapa más grave de la infección por el VIH, tienen sistemas inmunitarios seriamente dañados. Esto los pone especialmente en riesgo de contraer infecciones oportunistas. Tener ciertas infecciones oportunistas es una de las formas en que las personas pueden ser diagnosticadas con sida. Las infecciones oportunistas se están volviendo menos comunes en las personas con VIH gracias a la eficacia de los medicamentos contra el VIH. Pero algunas personas con VIH aún desarrollan infecciones oportunistas. [3]

7.4 CAPITULO 4 Diagnostico de VIH e Infecciones Oportunistas

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH es un virus que debilita el sistema inmunitario y que, en última instancia, causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida sida. Evidencia de laboratorio del virus de la inmunodeficiencia humana aplica cuando se cuenta con pruebas de laboratorio positivas según el algoritmo nacional pero aún no se ha realizado la clasificación clínica de la enfermedad. Estado de infección asintomática por el virus de la inmunodeficiencia humana incluye la evidencia de pruebas de laboratorio positivas según el algoritmo nacional junto con la clasificación clínica de la enfermedad realizada. Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana sida incluye la evidencia de pruebas de laboratorio positivas según el algoritmo nacional junto con la clasificación clínica de la enfermedad realizada. [8]

Pruebas de antígenos y anticuerpos. En estas pruebas, se suele utilizar sangre de una vena. Los antígenos son sustancias del propio virus del VIH. Suelen aparecer en la sangre pocas semanas después de la exposición al VIH. El sistema inmunitario produce anticuerpos cuando se expone al VIH. Los anticuerpos pueden tardar semanas o meses en aparecer en la sangre. Es posible que no se obtenga un resultado positivo en una

prueba de antígenos y anticuerpos hasta pasadas entre 2 y 6 semanas de la exposición al VIH.

Pruebas de anticuerpos. Estas pruebas buscan anticuerpos contra el VIH en la sangre o la saliva. La mayoría de las pruebas rápidas del VIH son pruebas de anticuerpos. Esto incluye las pruebas que se realizan en casa. Es posible que no se obtenga un resultado positivo en una prueba de anticuerpos hasta pasadas entre 3 y 12 semanas de la exposición al VIH. Pruebas de ácido nucleico. Estas pruebas buscan la carga viral, que es el virus que está presente en la sangre. Utilizan sangre de una vena. Si pudiste haber estado expuesto al VIH en las últimas semanas, tu profesional de atención médica puede sugerirte una prueba de ácido nucleico. La prueba de ácido nucleico es la primera prueba en dar positivo después de la exposición al VIH.

Habla con tu profesional de atención médica sobre cuál es la prueba de VIH adecuada para ti. Si alguna de estas pruebas es negativa, es posible que necesites una prueba de seguimiento semanas o meses después para confirmar los resultados. Pruebas para determinar la etapa de la enfermedad y el tratamiento Si te diagnosticaron VIH, busca un especialista capacitado en el diagnóstico y el tratamiento contra el VIH para que te ayude con lo siguiente: Decidir si deben hacerte otras pruebas. [8]

Encontrar la terapia antirretroviral contra el VIH que mejor se adapte a ti. Supervisar tu progreso y trabajar contigo para gestionar tu salud. Si recibes un diagnóstico de VIH o SIDA, algunas pruebas pueden ayudar a que el profesional de atención médica sepa cuál es la etapa de tu enfermedad y elija el mejor tratamiento, que incluyen las siguientes: Recuento de linfocitos T CD4. Los linfocitos T CD4 son glóbulos blancos que el VIH ataca y destruye. Aunque no tengas síntomas, la infección por el VIH se convierte en SIDA cuando el recuento de linfocitos T CD4 desciende por debajo de 200.

Carga viral o ARN del VIH. Esta prueba mide la cantidad de virus en la sangre. Después de iniciar el tratamiento contra el VIH, el objetivo es lograr una carga viral tan baja que no aparezca en la prueba, es decir, que sea indetectable. Esto reduce

significativamente las posibilidades de sufrir infecciones oportunistas y otras complicaciones relacionadas con el VIH. [30]

7.4.1 Diagnóstico para Tuberculosis

Durante la exploración física, el médico te examinará los ganglios linfáticos para detectar hinchazón y escuchará los sonidos de tus pulmones mientras respiras con un estetoscopio. La herramienta de diagnóstico más usada para la tuberculosis es una prueba cutánea, aunque se están volviendo más comunes los análisis de sangre. Se inyecta una pequeña cantidad de una sustancia llamada tuberculina debajo de la piel en el interior del antebrazo. Deberías sentir solo un ligero pinchazo de aguja. Dentro de las 48 a 72 horas, un profesional de atención médica controlará si se hinchó el sitio de la inyección en tu brazo. Un bultito elevado, rojo y duro significa que es posible que estés infectado con tuberculosis.

Prueba cutánea: Se inyecta una pequeña cantidad de una sustancia llamada tuberculina debajo de la piel, en la parte interior del antebrazo. Dentro de las 48 a 72 horas, un profesional de atención médica revisará si se hinchó el sitio de la inyección en tu brazo. El tamaño de la piel levantada se utiliza para determinar una prueba positiva o negativa. Esta prueba consiste en ver si tu sistema inmunitario reacciona, o si ha generado un anticuerpo, ante la tuberculosis. Una prueba positiva indica si tienes una infección latente por tuberculosis o una tuberculosis activa. Las personas vacunadas contra la tuberculosis pueden dar positivo en la prueba aunque no tengan ninguna infección. Una prueba negativa significa que tu cuerpo no ha reaccionado a la prueba. No significa necesariamente que no tengas una infección.

Análisis de sangre: Los análisis de sangre pueden confirmar o descartar la forma activa o latente de la tuberculosis. Estos análisis miden la reacción de tu sistema inmunitario a las bacterias de la tuberculosis .Para estas pruebas, solo necesitas ir una vez al consultorio. El análisis de sangre puede ser útil si tienes un riesgo alto de una infección con tuberculosis, pero tu resultado de la prueba cutánea resultó negativo, o te dieron recientemente la vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin.

Pruebas por imágenes: Si tuviste un resultado positivo en una prueba cutánea, es probable que el médico pida una radiografía o una exploración por tomografía computarizada de pecho. Estas pruebas pueden mostrar manchas blancas en los pulmones donde el sistema inmunitario ha encapsulado las bacterias de la tuberculosis o pueden revelar cambios en los pulmones causados por una forma activa de tuberculosis.

Examen de esputo: Si la radiografía torácica revela signos de tuberculosis, el médico podría tomar muestras de esputo, la mucosidad que despides cuando toses. Las muestras se analizan para detectar la bacteria de la tuberculosis. Las muestras de esputo también se pueden utilizar para buscar cepas de tuberculosis resistentes a los medicamentos. Esto ayuda a tu doctor a elegir los medicamentos que probablemente funcionen mejor. Los resultados de estos exámenes pueden tardar entre cuatro y ocho semanas. [30]

TB LAM: La prueba de lipoarabinomanano en orina de flujo lateral (prueba de LF-LAM, Alere Determine™ TB LAM Ag) es una prueba rápida recomendada por la Organización Mundial de la Salud para ayudar en la detección de la tuberculosis activa en pacientes con pruebas positivas para el VIH y enfermedad grave por VIH. [15]

Gen Xpert: Las técnicas de biología molecular, como el Xpert MTB/RIF, son recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico de tuberculosis (TB) y la detección de resistencia a rifampicina. En Uruguay, el Xpert MTB/RIF se utiliza desde el año 2014, sin haberse realizado una evaluación de su rendimiento. Una revisión Cochrane reciente promueve que investigaciones futuras deben evaluar la precisión diagnóstica del Xpert en grupos difíciles de diagnosticar, como los niños, las personas que viven con el VIH y personas con tuberculosis extrapulmonar. [15]

7.4.2 Diagnóstico para Infecciones Micóticas

Las infecciones fúngicas invasivas son un problema de salud importante en pacientes inmunodeprimidos. Las manifestaciones clínicas varían y pueden ir desde la colonización en la enfermedad broncopulmonar alérgica hasta la infección activa en agentes etiológicos locales. Muchos factores influyen en la virulencia y la capacidad patógena de los microorganismos, como las enzimas que incluyen fosfolipasas extracelulares, lipasas y proteinasas el crecimiento dimórfico en algunas especies *de Cándida*, la producción de melanina, la secreción de manitol, la superóxido dismutasa, el crecimiento rápido y la afinidad con el torrente sanguíneo, la tolerancia al calor y la producción de toxinas. [18]

Los métodos micológicos convencionales incluyen el examen microscópico directo y el cultivo de muestras en el laboratorio de micología. El examen patológico y el frotis directo de muestras con hidróxido de potasio por parte de un experto es el método más rápido, rentable y sensible para el diagnóstico de infecciones fúngicas.

Un experto puede identificar algunos géneros de agentes etiológicos como levaduras o mohos (con hifas septadas o no septadas) y, de este modo, ayudar a garantizar una terapia rápida y eficaz. Sin embargo, puede que no sea posible identificar cepas fúngicas mediante este método y puede ser necesario el crecimiento fúngico o el uso de métodos complementarios como la hibridación en tejido incluido en parafina. La evidencia radiológica de rayos X y tomografía computarizada de alta resolución es útil para el diagnóstico de infecciones fúngicas. Las infecciones fúngicas pulmonares como aspergilosis, fusariosis, escedosporiosis o zigomicosis se caracterizan por cavitación central de lesiones pulmonares, infiltración, nódulos pulmonares y signos de halo o medialuna aérea. [18]

El cultivo de muestras clínicas (tejido, esputo, orina, herida o sangre) para aislar el agente fúngico etiológico es el estándar de oro para el diagnóstico de IFI, siempre que las muestras provengan de sitios estériles como sangre, tejido o líquido cefalorraquídeo, en los que se puede documentar la infección fúngica. La sensibilidad del cultivo difiere entre los estudios publicados. Existen muchos métodos serológicos para el diagnóstico de infecciones fúngicas, y los resultados de estas pruebas están disponibles antes que

el cultivo. Las pruebas cutáneas y el nivel de IgE sérica son métodos adecuados para el diagnóstico de trastornos como ABPA. Debe tenerse en cuenta que los ensayos de anticuerpos a menudo son negativos en pacientes inmunodeprimidos. La detección de antígenos en suero o líquido cefalorraquídeo se recomienda para el diagnóstico de infecciones por Cryptococcus. [18]

7.4.3 Diagnóstico para infecciones parasitarias

Las infecciones parasitarias deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de los síndromes clínicos que aparecen en residentes o viajeros a áreas donde las condiciones higiénico-sanitarias no son adecuadas o donde las enfermedades transmitidas por vectores son endémicas. Por ejemplo, la aparición de fiebre en un viajero que regresa de un área endémica.

Perfil TORCH: Es un grupo de exámenes de sangre. Sirven para evaluar algunas infecciones diferentes en un recién nacido. TORCH corresponde a las iniciales en inglés de toxoplasmosis, rubéola citomegalovirus, herpes simple y VIH. Sin embargo puede incluir otras infecciones en los recién nacidos.

La hibridación, en relación con la genómica, es el proceso en el que dos moléculas complementarias de una sola hebra de ADN y/o ARN se unen y forman una molécula de doble cadena. La unión depende del apareamiento apropiado de las bases entre las dos moléculas de una sola hebra. La hibridación es un proceso importante en diversas técnicas de investigación y de laboratorio clínico.

Xenodiagnostico: Método para diagnosticar una enfermedad en un organismo, se inocula el organismo causal putativo en un segundo animal de especie diferente. Se ha utilizado para la detección de parásitos (Trypanosoma cruzi y Trichinella spiralis) cuando las extensiones de sangre periférica son negativas. [20]

7.4.4 Diagnóstico para infecciones virales

Perfil TORCH: Es un grupo de exámenes de sangre. Sirven para evaluar algunas infecciones diferentes en un recién nacido. TORCH corresponde a las iniciales en inglés de toxoplasmosis, rubéola citomegalovirus, herpes simple y VIH. Sin embargo puede incluir otras infecciones en los recién nacidos.

Cultivo de virus: Si bien el uso del cultivo de virus ha disminuido en muchos laboratorios de diagnóstico de virus, sigue siendo una herramienta esencial en los laboratorios de referencia cuando se requiere virus vivos para un análisis detallado, como la resistencia a los medicamentos. La fragilidad de la envoltura viral presenta un problema si se va a cultivar el virus. La recolección de muestras en un medio de transporte viral apropiado y el transporte rápido de las muestras al laboratorio de diagnóstico es esencial para un aislamiento exitoso en sistemas de cultivo celular. [1]

7.5 CAPITULO 5 Tratamiento Antirretroviral para VIH

El tratamiento de la infección por el VIH se llama tratamiento antirretroviral (TAR). El TAR es una combinación de medicamentos contra el VIH (llamado régimen de tratamiento) que se debe tomar a diario. A todas las personas con infección por el VIH se les recomienda el TAR. El TAR no cura el VIH, pero los medicamentos contra el VIH ayudan a las personas que lo tienen a llevar una vida más larga y sana. El TAR reduce también el riesgo de transmisión del VIH.

Al disminuir la concentración del VIH en el cuerpo, los medicamentos contra el VIH también reducen el riesgo de transmisión de ese virus. La meta principal del tratamiento contra el VIH es reducir la carga viral a una concentración indetectable. Una carga viral indetectable significa que la concentración del VIH en la sangre es demasiado baja como para que pueda ser detectada con una prueba de la carga viral. Las personas con el VIH que mantienen una carga viral indetectable no tienen efectivamente riesgo alguno de transmitir el VIH a sus parejas seronegativas a través del sexo. [21]

7.5.1 Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de los Nucleosidos y Nucleótidos

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI) son análogos de nucleósidos estructurales de los nucleótidos del ADN que impiden la transcripción inversa del genoma del VIH, inhibiendo así la acción de la RT del VIH-1 y la replicación viral. Estos nucleósidos son defectuosos en el sentido de que impiden nuevos enlaces de fosfodiesterasa 3' con el siguiente nucleótido en una cadena de ADN en crecimiento. Estos análogos de nucleósidos son fosforilados por las quinasas celulares humanas a su forma trifosfato, donde posteriormente son incorporados por RT en la cadena de cebador de ADN en crecimiento del VIH. Esto da como resultado la terminación prematura de la cadena y la inhibición de la replicación exitosa del VIH. [21]

7.5.1.1 Zidovudina

La zidovudina es un análogo sintético de la timidina con potente actividad contra un amplio espectro de retrovirus, incluidos VIH-1, VIH-2 y HTLV I y II. La zidovudina es activa en líneas celulares linfoblásticas y monocíticas pero no tiene impacto en las células ya infectadas con VIH. La zidovudina parece ser más activa en los linfocitos activados que en los de reposo porque la enzima fosforilante, la timidina cinasa, es específica de la fase S. La zidovudina está aprobada por la FDA para el tratamiento de adultos y niños con infección por VIH y para prevenir la transmisión de madre a hijo; también se recomendó anteriormente para la profilaxis posexposición en trabajadores de la salud expuestos al VIH. La zidovudina se comercializa en comprimidos orales, cápsulas y solución, así como una solución para inyección intravenosa. La zidovudina está disponible en comprimidos coformulados con lamivudina o con lamivudina y abacavir.

La zidovudina intracelular se fosforila en zidovudina 5’-trifosfato. La zidovudina-trifosfato termina la elongación del DNA proviral porque se incorpora mediante transcriptasa inversa en el DNA naciente pero carece de un grupo 3’-hidroxilo. El monofosfato inhibe competitivamente la timidilato cinasa celular, y esto puede reducir la cantidad de timidina trifosfato intracelular formada. La zidovudina-trifosfato sólo inhibe

débilmente la polimerasa de DNA α celular, pero es un inhibidor más potente de la polimerasa mitocondrial γ.

Los pacientes que inician el tratamiento con zidovudina a menudo se quejan de fatiga, malestar, mialgia, náuseas, anorexia, dolor de cabeza e insomnio; estos síntomas por lo general se resuelven en unas pocas semanas. La macrocitosis eritrocítica se observa en cerca de 90% de los pacientes, pero generalmente no se asocia con anemia. La administración crónica de zidovudina se ha asociado con hiperpigmentación ungueal. La miopatía del músculo esquelético puede ocurrir y se asocia con la depleción del DNA mitocondrial, quizás como consecuencia de la inhibición de la polimerasa γ de DNA. La toxicidad hepática grave, con o sin esteatosis y acidosis láctica, es rara pero puede ser fatal. El probenecid, el fluconazol, la atovacuona y el ácido valproico pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina, probablemente a través de la inhibición de las glucuronosiltransferasas. La zidovudina no es sustrato ni inhibidor de los CYP. [28]

7.5.1.2 Estavudina

La estavudina es un análogo sintético de la timidina que está activo in vitro contra el VIH-1 y el VIH-2. La estavudina está aprobada para su uso en adultos y niños infectados por el VIH, incluidos los recién nacidos. Este medicamento ya no se prescribe de manera amplia debido a la disponibilidad de agentes con menos toxicidad. La estavudina intracelular se fosforila secuencialmente para formar estavudina 5'-trifosfato. Al igual que la zidovudina, la estavudina es más potente en las células activadas, quizás porque la timidina cinasa, que produce el monofosfato, es una enzima específica de la fase S.

La toxicidad seriada más común de la estavudina es la neuropatía periférica. Aunque esto puede reflejar toxicidad mitocondrial, la estavudina es un inhibidor menos potente que la polimerasa de DNA γ, que la didanosina o la zalcitabina, lo que sugiere que pueden estar involucrados otros mecanismos. La estavudina también se asocia con una neuropatía motora progresiva caracterizada por debilidad y en algunos casos insuficiencia respiratoria, similar al síndrome de Guillain-Barré.

La acidosis láctica y la esteatosis hepática se asocian con el uso de estavudina y pueden ser más comunes cuando se combinan estavudina y didanosina. La pancreatitis aguda no está muy asociada con la estavudina, pero es más común cuando la estavudina se combina con didanosina que cuando la didanosina se administra sola. De todos los análogos de nucleósidos, el uso de estavudina está asociado más fuertemente con la pérdida de grasa (lipoatrofia). La estavudina ha caído en desgracia en gran parte debido a esta toxicidad. [27]

7.5.1.3 Lamivudina

La lamivudina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de la citidina que es activo contra el VIH-1, el VIH-2 y el HBV. La lamivudina está aprobada para el VIH en adultos y niños de 3 meses o más. La lamivudina ha sido eficaz en combinación con otros fármacos antirretrovirales tanto en pacientes no tratados previamente como en pacientes con experiencia y es un componente común de la terapia, dada su seguridad, conveniencia y eficacia. La lamivudina también está aprobada para el tratamiento de la hepatitis B crónica.

La lamivudina es uno de los medicamentos antirretrovirales menos tóxicos. Se han reportado neutropenia, dolor de cabeza y náuseas en dosis más altas que las recomendadas. La pancreatitis ha sido reportada en pacientes pediátricos. Debido a que la lamivudina también tiene actividad contra el HBV, se debe tener precaución al usar este medicamento en pacientes coinfectados con HBV o en áreas endémicas del HBV: la interrupción brusca de la lamivudina puede asociarse con un rebote de la replicación del HBV y la exacerbación de la hepatitis. [21]

7.5.1.4 Emtricitabina

La emtricitabina es un análogo de citidina químicamente relacionado con lamivudina y comparte muchas de sus propiedades. La emtricitabina es activa contra el VIH-1, el VIH-2 y el HBV. El medicamento está aprobado por la FDA para tratar la infección por VIH en

adultos, niños y bebés, en combinación con otros agentes antirretrovirales, y está disponible en forma de comprimidos con tenofovir con o sin efavirenz o con tenofovir, elvitegravir y cobicistat. La emtricitabina está también aprobada para la profilaxis de preexposición al VIH (en combinación con tenofovir) en adultos con alto riesgo de contraer la infección.

La emtricitabina es uno de los medicamentos antirretrovirales menos tóxicos y tiene pocos efectos secundarios significativos (Cihlar y Ray, 2010). La exposición prolongada se ha asociado con hiperpigmentación de la piel, especialmente en áreas expuestas al sol. Debido a que la emtricitabina también tiene actividad in vitro contra el HBV, se debe tener precaución al usar este fármaco en pacientes coinfectados con HBV y en regiones con alta seroprevalencia de HBV; la interrupción abrupta de emtricitabina puede asociarse con un rebote de la replicación del HBV y la exacerbación de la hepatitis. La emtricitabina no se metaboliza en gran medida por los CYP, y no es susceptible a las interacciones metabólicas conocidas. [27]

7.5.1.5 Abacavir

El abacavir, un análogo purínico sintético, está aprobado para el tratamiento de la infección por VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales. El abacavir está disponible en una coformulación con la zidovudina y la lamivudina para la dosificación dos veces al día y en una coformulación con lamivudina, o lamivudina y dolutegravir, para la administración una vez al día. El abacavir está aprobado para su uso en pacientes adultos y pediátricos de 3 meses o más, con dosificación en este último en función del peso corporal.

El efecto secundario más importante del abacavir es un síndrome de hipersensibilidad único, potencialmente mortal, caracterizado por fiebre, dolor abdominal y otras dolencias gastrointestinales; una erupción maculopapular leve y malestar o fatiga. Los síntomas respiratorios (tos, faringitis, disnea); síntomas musculoesqueléticos; dolor de cabeza, y parestesias son menos comunes. La presencia de fiebre concurrente, dolor abdominal y

sarpullido dentro de las 6 semanas posteriores al inicio del tratamiento con abacavir es diagnóstica y requiere la interrupción inmediata del medicamento. Una vez descontinuado por la hipersensibilidad, el abacavir nunca debe reiniciarse. El síndrome de hipersensibilidad (2-9% de los pacientes) es el resultado de una respuesta inmune mediada genéticamente relacionada con el locus HLA-B*5701 y el alelo M493T en el locus de choque térmico Hsp70-Hom. El gen Hsp está implicado en la presentación del antígeno, y este haplotipo está asociado con la liberación aberrante del factor de necrosis tumoral α después de la exposición de linfocitos humanos al abacavir ex vivo. [27]

7.5.1.6 Didanosina

La didanosina (2',3'-didesoxiinosina) es un análogo nucleósido de la purina que es activo contra el VIH-1, el VIH-2 y otros retrovirus, incluido el HTLV-1. El medicamento está aprobado por la FDA para adultos y niños con infección por VIH en combinación con otros agentes antirretrovirales. La didanosina ya no se prescribe ampliamente debido a la disponibilidad de agentes con menos toxicidad.

Las toxicidades más graves asociadas con la didanosina incluyen la neuropatía periférica y la pancreatitis, que se cree son consecuencia de la toxicidad mitocondrial. La didanosina debe evitarse en pacientes con antecedentes de pancreatitis o neuropatía. Los pacientes se quejan de dolor, entumecimiento y hormigueo en las extremidades afectadas. Si el medicamento se suspende tan pronto como aparezcan los síntomas, la neuropatía debería mejorar o resolverse. Sin embargo, la neuropatía irreversible puede ocurrir con el uso continuado. También se han informado cambios en la retina y neuritis óptica. La administración conjunta de otros medicamentos que causan pancreatitis o neuropatía (es decir, estavudina) aumentará el riesgo y la gravedad de estos síntomas. El etambutol, la isoniazida, la vincristina, el cisplatino y la pentamidina deben evitarse. La toxicidad hepática grave ocurre con poca frecuencia pero puede ser fatal. [27]

7.5.2 Inhibidor Nucleótido de la Transcriptasa Inversa

Los análogos de nucleótidos de purina NRTI son análogos estructurales de la adenosina o guanosina naturales. Sin embargo, sus vías de fosforilación son muy diferentes. Ciertos análogos de nucleótidos de purina NRTI, como TDF y TAF, son profármacos éster que primero deben convertirse en TFV antes de los pasos de fosforilación. El profármaco TDF tiene dos grupos bis (isopropiloximetil) carbonato (el carbonato de isopropiloximetilo se abrevia como POC) como grupos protectores de fosfato.

Después de que se difunde a través de la membrana celular, las carboxilesterasas median la conversión de TDF a su forma monoéster (es *decir*, mono (POC) TFV), que luego se convierte en TFV por fosfodiesterasas intracelulares. TAF, por otro lado, es un fármaco comparativamente estable esencialmente en el fluido biológico (es *decir*, en el plasma) y sigue un mecanismo de activación único que el de TDF. En las PBMC y el hígado, la serina proteasa lisosomal catepsina A (CatA) y la carboxilesterasa 1 (Ces1) catalizan la hidrólisis selectiva de TAF intracelular a TFV con pasos intermedios específicos. [21]

7.5.2.1 Tenofovir

El Tenofovir es un derivado de 5'-AMP que carece de un anillo completo de ribosa; es el único análogo de nucleótido actualmente comercializado para el tratamiento de la infección por VIH. El tenofovir está disponible en forma de disoproxilo o alanfenamida, que mejoran sustancialmente la absorción oral. El tenofovir es activo contra el VIH-1, el VIH-2 y el HBV. El TDF está aprobado por la FDA para tratar la infección por VIH en adultos y niños mayores de 2 años en combinación con otros agentes antirretrovirales y para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y niños mayores de 12 años. También está aprobado para profilaxis preexposición al VIH (en combinación con emtricitabina) en adultos con alto riesgo de contraer la infección. Un nuevo profármaco oral de tenofovir, TAF, está aprobado por la FDA para el tratamiento del VIH y el HBV. Sus ventajas sobre TDF incluyen dosis más bajas y menos toxicidad renal y ósea

actualmente está disponible en coformulación con elvitegravir, cobicistat y emtricitabina; rilpivirina y emtricitabina; o emtricitabina.

El tenofovir generalmente es bien tolerado, con pocos síntomas significativos informados a excepción de la flatulencia. Se han notificado episodios raros de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi, y este fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal preexistente. El uso de tenofovir se asocia con pequeñas disminuciones en la ClCr después de meses de tratamiento en algunos pacientes. Debido a que la dosis debe reducirse en la insuficiencia renal, la función renal (creatinina y fósforo) debe controlarse regularmente. Debido a que el tenofovir también tiene actividad contra el HBV, se debe tener precaución al usar este medicamento en pacientes coinfectados con HBV: la interrupción brusca del tenofovir puede estar asociada con un rebote de la replicación del HBV y la exacerbación de la hepatitis. [29]

7.5.3 Inhibidores No Nucleosidos de la Transcriptasa inversa

Los NNRTI incluyen una variedad de sustratos químicos que se unen a una depresión hidrofóbica en la subunidad p66 de la transcriptasa inversa del VIH-1, en un sitio distante del sitio activo. Estos compuestos inducen un cambio conformacional en la estructura tridimensional de la enzima que reduce enormemente su actividad y, por tanto, actúan como inhibidores no competitivos. Debido a que el sitio de unión para los NNRTI es específico de la cepa del virus, los agentes aprobados son activos contra el VIH-1 pero no contra el VIH-2 u otros retrovirus y no deben usarse para tratar la infección por VIH-2. Estos compuestos tampoco tienen actividad contra las polimerasas de DNA de la célula huésped. Los cinco NNRTI aprobados son nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina y delavirdina.

La exposición a incluso una sola dosis de nevirapina en ausencia de otros fármacos antirretrovirales se asocia con mutaciones de resistencia en hasta un tercio de los pacientes. Estos agentes son potentes y altamente efectivos, pero se deben combinar con otros agentes activos para evitar la resistencia. Los NNRTI nunca deben usarse como agentes únicos en monoterapia o como la única adición a un régimen fallido. [21]

7.5.3.1 Efavirenz

El efavirenz es un NNRTI con actividad potente contra el VIH-1. El medicamento debe usarse sólo en combinación con otros agentes efectivos y no debe agregarse como el único agente nuevo a un régimen fallido. El efavirenz se ha usado de manera amplia debido a su conveniencia, eficacia y tolerabilidad a largo plazo. Especialmente popular es la coformulación de una sola dosis de efavirenz, TDF y emtricitabina. El efavirenz más dos NRTI fue un régimen preferido para los pacientes que no habían recibido tratamiento previo, pero está siendo reemplazado en muchas partes del mundo por regímenes con mejor tolerabilidad. Una dosis diaria de 400 mg de efavirenz puede ser al igual de eficaz y mejor tolerada que la dosis estándar de 600 mg.

Las erupciones cutáneas mortales en potencia, como el síndrome de Stevens-Johnson, son raras. Otros efectos secundarios informados con efavirenz incluyen dolor de cabeza, aumento de las transaminasas hepáticas y colesterol sérico elevado. El efavirenz es el único fármaco antirretroviral que es teratogénico en primates, pero los estudios clínicos cuidadosos sugirieron que no es más teratogénico en humanos que otros medicamentos antirretrovirales. [29]

7.5.3.2 Nevirapina

La nevirapina, una dipiridodiazapinona, es un NNRTI con potente actividad contra el VIH-1. El medicamento está aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y niños en combinación con otros agentes antirretrovirales. La nevirapina está aprobada para su uso en bebés y niños de 15 días o más, con dosificación basada en el área de la superficie corporal. La dosis única de nevirapina se utilizó ampliamente en mujeres embarazadas infectadas por VIH para prevenir la transmisión de madre a hijo, pero esta práctica está disminuyendo a medida que más mujeres embarazadas infectadas por el VIH reciben regímenes antirretrovirales multifármacos permanentes.

Otros efectos secundarios informados incluyen fiebre, fatiga, dolor de cabeza, somnolencia y náuseas. Debido a que la nevirapina induce CYP3A4, este fármaco puede reducir las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP3A4 coadministrados. Se ha informado sobre el uso de metadona en pacientes que reciben nevirapina, presumiblemente como consecuencia de la depuración mejorada de metadona. Las concentraciones plasmáticas de etinil estradiol y noretindrona disminuyen en un 20% con nevirapina; se recomiendan métodos alternativos de control de la natalidad. [29]

7.5.3.3 Etravirina

La etravirina, una diarilpirimidina, es un NNRTI que es activo contra el VIH-1. El fármaco es único en su capacidad para inhibir la transcriptasa inversa que es resistente a otros NNRTI. La etravirina parece tener flexibilidad conformacional y posicional en el sitio de unión a NNRTI que le permite inhibir la función de la transcriptasa inversa del VIH-1 en presencia de mutaciones usuales de resistencia a NNRTI (de Bethune, 2010). La etravirina está aprobada para su uso sólo en adultos con experiencia en el tratamiento y en niños de 6 años o más con cepas virales resistentes a otro NNRTI. Los pacientes con experiencia en NNRTI no deben recibir etravirina más NRTI solo.

La etravirina puede combinarse con darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir y saquinavir/ritonavir sin la necesidad de ajustes de dosis. La dosis de maraviroc debe duplicarse cuando se combinan estos dos medicamentos. La etravirina no debe administrarse con tipranavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir en ausencia de mejores datos para guiar la dosificación. La etravirina no se debe combinar con otros NNRTI. A diferencia de otros NNRTI, la etravirina no parece alterar la depuración de la metadona. [29]

7.5.3.4 Rilpivirina

La rilpivirina, una diarilpirimidina, es un NNRTI con potente actividad contra el VIH-1. El medicamento debe usarse sólo en combinación con otros agentes efectivos y no debe agregarse como el único agente nuevo a un régimen fallido. La rilpivirina tiene el mejor

perfil de efectos secundarios de los NNRTI disponibles y tiene pocos efectos secundarios o ninguno en comparación con efavirenz. La rilpivirina conserva la eficacia contra muchas cepas de VIH que son resistentes a efavirenz y otros NNRTI anteriores.

Las concentraciones de rilpivirina pueden reducirse mediante inductores de CYP coadministrados, y este fármaco no debe administrarse con rifampicina; anticonvulsivos tales como carbamazepina, fenobarbital o fenitoína; o cualquier producto que contenga la hierba de San Juan. En la dosis diaria de 25 mg, la rilpivirina no es un inhibidor o inductor clínicamente significativo de las enzimas hepáticas. Como la rilpivirina puede prolongar el QTc de una manera dependiente de la concentración, se recomienda precaución al combinar este medicamento con cualquier inhibidor conocido del CYP3A4 u otros medicamentos que puedan aumentar las concentraciones de rilpivirina o con otros medicamentos conocidos por prolongar el QTc. [29]

7.5.4 Inhibidores de Proteasa

Los PI del VIH son sustancias químicas similares a los péptidos que inhiben competitivamente la acción de la aspartil proteasa del virus. Esta proteasa es un homodímero que consiste en dos monómeros de 99 aminoácidos; cada monómero contribuye con un residuo de ácido aspártico que es esencial para la catálisis. El sitio de escisión preferido para esta enzima es el lado N-terminal de los residuos prolínicos, especialmente entre fenilalanina y prolina. Las aspartil proteasas humanas (es decir, renina, pepsina, gastricsina y catepsinas D y E) contienen sólo una cadena polipeptídica y no son significativamente inhibidas por los PI del VIH.

La depuración metabólica de los PI del VIH es inhibida por el cobicistat, un análogo del ritonavir que carece de actividad antirretroviral y que se desarrolló para uso exclusivo como potenciador farmacocinético. El cobicistat es un inhibidor potente y selectivo de CYP 3A4 pero se tolera mejor que ritonavir y no es un inductor de enzimas CYP. Las dosis de ritonavir de 100 o 200 mg una o dos veces al día, o cobicistat 150 mg al día, son suficientes para inhibir CYP3A4 y aumentar (“reforzar”) las concentraciones de la mayoría de los sustratos de CYP3A4 administrados simultáneamente. [29]

7.5.4.1 Indinavir

El indinavir, un PI peptidomimético del VIH, carece de ventajas significativas sobre otros PI de VIH y ya no se prescribe ampliamente al asociarse con nefrolitiasis y otras nefrotoxicidades. El fármaco se absorbe muy rápido después de la administración oral, alcanzándose concentraciones máximas en aproximadamente 1 h. Las comidas altas en calorías y grasas reducen el CP en un 75%; por tanto, el indinavir se debe tomar con ritonavir o en ayunas o con una comida liviana baja en grasa.

El único efecto adverso del indinavir es la cristaluria y la nefrolitiasis, que se debe a la escasa solubilidad del fármaco (menor a un pH de 7.4 que a un pH de 3.5). La nefrolitiasis ocurre en aproximadamente 3% de los pacientes. Éstos deben beber suficientes líquidos para mantener la orina diluida y prevenir las complicaciones renales. El riesgo de nefrolitiasis se relaciona con concentraciones más altas de fármacos en el plasma. Los pacientes que toman indinavir deben tomar al menos 2 L de agua al día para prevenir complicaciones renales. Esto es especialmente problemático para quienes viven en climas cálidos. Debido a que la solubilidad del indinavir disminuye a un pH más alto, los antiácidos u otros agentes tampones no deben tomarse al mismo tiempo. Las formulaciones de didanosina que contienen un tampón antiácido no deben tomarse dentro de las 2 h antes o 1 h después de indinavir. [30]

7.5.4.2 Nelfinavir

El nelfinavir es un PI no peptídico que es activo contra el VIH-1 y el VIH2. El nelfinavir está aprobado para el tratamiento de la infección por VIH en adultos y niños en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. La supresión virológica a largo plazo con regímenes de combinación basados en nelfinavir es inferior, de manera significativa, a los regímenes basados en lopinavir/ritonavir, atazanavir o efavirenz. El nelfinavir se usa raramente debido a la disponibilidad de PI mejor tolerados y más eficaces.

Los efectos secundarios más importantes del nelfinavir son diarrea y heces blandas, que se resuelven en la mayoría de los pacientes dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. De lo contrario, el nelfinavir es generalmente bien tolerado. Se ha asociado con intolerancia a la glucosa, niveles elevados de colesterol y triglicéridos elevados. Debido a que el nelfinavir es metabolizado por los CYP 2C19 y 3A4, la administración concomitante de agentes que inducen estas enzimas puede estar contraindicada (como con la rifampicina) o puede requerir una dosis mayor de nelfinavir (como con la rifabutina). El nelfinavir es un inhibidor moderado de CYP3A4 y puede alterar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de CYP3A4. El nelfinavir también induce enzimas hepáticas que metabolizan los fármacos, reduciendo el AUC de etinilestradiol (↓47%) y noretindrona (↓18%). [30]

7.5.4.3 Ritonavir

El ritonavir es un PI de VIH peptidomimético diseñado para complementar el eje de simetría C2 del sitio activo de la enzima. El ritonavir es activo tanto contra VIH-1 como contra VIH-2 (quizás un poco menos activo contra VIH-2). Se usa principalmente como potenciador farmacocinético (inhibidor de CYP3A4); las dosis bajas usadas para este propósito no son conocidas por inducir mutaciones de resistencia a ritonavir. El medicamento se usa con poca frecuencia como el único PI en los regímenes de combinación debido a la toxicidad GI.

Los principales efectos secundarios del ritonavir son GI e incluyen náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, dolor abdominal y trastornos del gusto dependientes de la dosis. La toxicidad GI puede reducirse si el medicamento se toma con las comidas. Las parestesias periféricas y periorales pueden ocurrir con la dosis terapéutica de 600 mg dos veces al día. Estos efectos secundarios generalmente disminuyen a las pocas semanas de comenzar la terapia.

El ritonavir también causa elevaciones dependientes de la dosis en el colesterol sérico total y los triglicéridos, así como otros signos de lipodistrofia. El ritonavir es uno de los

inhibidores conocidos más potentes de CYP3A4; por tanto, se debe usar con precaución en combinación con cualquier sustrato de CYP3A4 y no se debe combinar con medicamentos que tengan un índice terapéutico estrecho, como midazolam, triazolam, fentanilo y los derivados del cornezuelo de centeno.

7.5.4.3 Saquinavir

El saquinavir es una hidroxietilamina peptidomimética que inhibe la replicación tanto del VIH-1 como del VIH-2 (figura 64-6). Una característica de los PI del VIH es que para que ocurra la resistencia de alto nivel requiere la acumulación de mutaciones de resistencia múltiple. El medicamento está disponible como una cápsula de gelatina dura. Cuando se combina con ritonavir y análogos de nucleósidos, el saquinavir produce reducciones de la carga viral comparables con las de otros regímenes de PI del VIH.

Los efectos secundarios más frecuentes del saquinavir son GI: náuseas, vómitos, diarrea y molestias abdominales. La mayoría de los efectos secundarios del saquinavir son leves y de corta duración, aunque el uso a largo plazo está asociado con la lipodistrofia. La depuración de saquinavir aumenta con la inducción de CYP3A4. La administración simultánea de inductores de CYP3A4, como la rifampicina, la fenitoína o la carbamazepina, reduce las concentraciones de saquinavir y debe evitarse. El efecto de nevirapina o efavirenz sobre saquinavir puede revertirse con ritonavir.

7.5.4.4 Lopinavir

El lopinavir es estructuralmente similar al ritonavir pero es de tres a 10 veces más potente contra el VIH-1. Este agente es activo contra VIH-1 y VIH-2. El lopinavir está disponible sólo en coformulación con dosis bajas de ritonavir utilizado como inhibidor de CYP3A4. El lopinavir tiene una actividad antirretroviral comparable a la de otros PI potentes contra el VIH y mejor que la del nelfinavir. El lopinavir también tiene una actividad antirretroviral considerable y sostenida en pacientes que han fallado a regímenes previos que contienen PI.

Los pacientes sin tratamiento previo que fracasan con un primer régimen que contiene lopinavir generalmente no tienen mutaciones detectables de la proteasa del VIH pero pueden tener resistencia genética a los otros medicamentos en el régimen. Para los pacientes con experiencia en el tratamiento, la acumulación de cuatro o más mutaciones de resistencia al PI del VIH se asocia con una menor probabilidad de supresión del virus después de comenzar con lopinavir.

La dosis de lopinavir/ritonavir en adultos es de 400/100 mg (2 tabletas) dos veces al día, u 800/200 mg (cuatro tabletas) una vez al día. El lopinavir/ ritonavir no debe administrarse una vez al día en pacientes con experiencia en el tratamiento. El lopinavir/ritonavir está aprobado para su uso en pacientes pediátricos de 14 días o más, con dosificación basada en el peso o el área de superficie corporal. Una formulación de tableta pediátrica está disponible para su uso en niños de más de 6 meses de edad. El lopinavir se absorbe rápidamente después de la administración oral. La comida tiene un efecto mínimo sobre la biodisponibilidad.

Los eventos adversos más comunes informados con la coformulación de lopinavir/ritonavir son GI: heces blandas, diarrea, náuseas y vómitos. Las anormalidades de laboratorio incluyen niveles elevados de colesterol y triglicéridos. No está claro si estos efectos secundarios se deben al ritonavir, lopinavir o a ambos. La administración concomitante de agentes que inducen CYP3A4, como la rifampicina, puede reducir considerablemente las concentraciones plasmáticas de lopinavir. La hierba de San Juan es un inductor conocido de CYP3A4, que conduce a concentraciones más bajas de lopinavir y una posible pérdida de eficacia antiviral. [30]

7.5.4.5 Fosampronavir

El fosamprenavir es un pro fármaco fosfonooxi del amprenavir que ha aumentado la solubilidad en agua y mejorado la biodisponibilidad oral. El fosamprenavir es tan eficaz, y en general se tolera mejor que el amprenavir, y como resultado, el amprenavir ya no se comercializa. El medicamento es activo contra el VIH-1 y el VIH-2. El fosamprenavir tiene

un beneficio virológico a largo plazo en pacientes que no han recibido tratamiento previo y que han recibido tratamiento, con o sin ritonavir, en combinación con análogos de nucleósidos. Dos veces al día fosamprenavir/ritonavir produce resultados virológicos equivalentes o lopinavir/ritonavir tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes con experiencia en el tratamiento.

El fosamprenavir está aprobado para su uso en pacientes pediátricos no tratados previamente de 2 años o más y pacientes con experiencia de tratamiento de 6 o más años de edad, a una dosis de 30 mg/kg dos veces al día o 18 mg/kg más ritonavir 3 mg/kg dos veces al día. La mutación de resistencia primaria de amprenavir se produce en el codón 50 de la proteasa del VIH. La resistencia primaria se produce con menos frecuencia en el codón 84.

7.5.4.6 Atazanavir

El atazanavir es un PI azapéptido que es activo tanto contra el VIH-1 como contra el VIH-2. Una coformulación con cobicistat (EVOTAZ) también está disponible. El atazanavir, con o sin ritonavir, está aprobado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos de más de 3 meses de edad y que pesen al menos 5 kg; en la población pediátrica, la dosificación se basa en el peso. En pacientes adultos con experiencia en el tratamiento, el atazanavir 400 mg una vez al día sin ritonavir fue inferior a la coformulación de lopinavir/ritonavir administrada dos veces al día.

La combinación de atazanavir y dosis bajas de ritonavir tuvo un efecto de carga viral similar a la coformulación de lopinavir/ritonavir en un estudio, lo que sugiere que este fármaco se debe combinar con ritonavir o cobicistat en pacientes con tratamiento previo y tal vez en pacientes sin tratamiento previo con altas cargas virales basales. La mutación primaria de resistencia a atazanavir se produce en el codón 50 de la proteasa del VIH y confiere una susceptibilidad disminuida de aproximadamente nueve veces. La resistencia de alto nivel es más probable si hay presentes cinco o más mutaciones adicionales.

El atazanavir frecuentemente causa hiperbilirrubinemia no conjugada, aunque esto no está asociado con hepatotoxicidad. Los informes posteriores a la comercialización incluyen reacciones hepáticas adversas de colecistitis, colelitiasis, colestasis y otras anormalidades de la función hepática. El atazanavir puede precipitarse en la orina, causando un mayor riesgo de cálculos renales. Otros efectos secundarios informados con atazanavir incluyen diarrea y náuseas, principalmente durante las primeras semanas de tratamiento. En general, 6% de los pacientes descontinuó el atazanavir debido a los efectos secundarios durante las 48 semanas de tratamiento. Los pacientes tratados con atazanavir tienen un concentrado de triglicéridos y colesterol en ayunas significativamente menor que los pacientes tratados con nelfinavir, lopinavir o efavirenz. [30]

7.5.4.6 Tipranavir

El tipranavir es un PI no peptídico que es activo contra el VIH-1 y el VIH-2. Está aprobado para su uso sólo en pacientes adultos y pediátricos con experiencia en el tratamiento cuyo VIH es resistente a uno o más PI. La combinación de tipranavir/ritonavir con al menos otro fármaco antirretroviral activo, por lo general enfuvirtida, mejora enormemente las respuestas virológicas. El tipranavir/ritonavir está aprobado para su uso en adultos y pacientes pediátricos mayores de 2 años de edad, con una dosificación pediátrica basada en el peso o el área de superficie corporal. Debido a que la mayoría de las cepas de VIH sensibles a tipranavir también son sensibles a darunavir, se prefiere darunavir para la mayoría de los pacientes con experiencia en el tratamiento debido a su mejor tolerabilidad y perfil de toxicidad.

El tipranavir debe administrarse con ritonavir debido a la escasa biodisponibilidad oral. El régimen recomendado de tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día incluye una dosis de ritonavir más alta que la de otros PI del VIH potenciados; no se deben usar dosis más bajas de ritonavir. Los alimentos no alteran la farmacocinética en presencia de ritonavir, pero pueden reducir los efectos secundarios GI.

El uso del tipranavir se ha asociado raramente con hepatotoxicidad fatal y también con hemorragia intracraneal (incluidas las muertes) y episodios de hemorragia en pacientes con hemofilia. El fármaco tiene propiedades anticoagulantes in vitro y en modelos animales que son potenciados por la vitamina E. El tipranavir es más probable que cause elevación de lípidos y triglicéridos que otros PI potenciados, posiblemente debido a la dosis más alta de ritonavir con el que se administra. Este fármaco contiene un resto de sulfa, y alrededor de 10% de los pacientes tratados informa una erupción transitoria. La formulación actual contiene una gran cantidad de vitamina E; los pacientes no deben tomar suplementos que contengan esta vitamina.

7.5.4.7 Darunavir

El darunavir es un PI no peptídico que es activo contra el VIH-1 y el VIH2. El darunavir se une fuertemente pero de forma reversible al sitio activo de la proteasa del VIH, pero también se ha demostrado que previene la dimerización de la proteasa. Se requieren al menos tres mutaciones de resistencia asociadas con darunavir para conferir resistencia. El darunavir en combinación con ritonavir está aprobado para su uso en adultos infectados por el VIH y en niños mayores de 3 años. Una coformulación con cobicistat también está disponible.

El darunavir/ritonavir se puede usar como un régimen de una vez al día (800-100 mg) con nucleósidos en adultos sin tratamiento previo o como un régimen dos veces al día (600-100 mg) en adultos con experiencia en el tratamiento con al menos una mutación de resistencia asociada a darunavir; este fármaco debe tomarse con comida. La dosificación pediátrica se basa en el peso corporal. El darunavir se absorbe rápidamente después de la administración oral con ritonavir, con concentraciones pico que ocurren después de 2-4 h. El ritonavir aumenta la biodisponibilidad de darunavir hasta en 14 veces.

Dado que el darunavir se debe combinar con cobicistat o con una dosis baja de ritonavir, la administración del medicamento puede ir acompañada de todos los efectos

secundarios causados por dichos agentes, incluidas las interacciones farmacológicas y los síntomas gastrointestinales en hasta 20% de los pacientes que toman ritonavir. El darunavir, como fosamprenavir, contiene un resto de sulfa, y se ha informado sarpullido en hasta 10% de los receptores. El darunavir/ritonavir se asocia con aumentos en los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol, aunque la magnitud del aumento es menor que la observada con lopinavir/ritonavir. El darunavir se ha asociado con episodios de hepatotoxicidad. [27]

7.5.5 Inhibidores de Integrasa

La integración cromosómica es una característica definitoria de los ciclos de vida de los retrovirus y permite que el DNA viral permanezca en el núcleo de la célula huésped durante un periodo prolongado de inactividad o latencia. Debido a que no se sabe que el DNA humano se someta a la escisión/reintegración, este proceso es un objetivo excelente para la intervención antiviral selectiva. Los inhibidores de la integrasa del VIH previenen la formación de enlaces covalentes entre el DNA del huésped y del virus, un proceso conocido como transferencia de cadena, supuestamente al interferir con los cationes divalentes esenciales en el núcleo catalítico de la enzima. En ensayos clínicos, los inhibidores de la integrasa del VIH producen una disminución más rápida en el RNA viral en plasma durante los primeros 3-4 meses de tratamiento que otros agentes antirretrovirales y generalmente son mejor tolerados que los agentes de comparación. [21]

7.5.5.1 Raltegravir

El raltegravir bloquea la actividad catalítica de la integrasa codificada por VIH, previniendo la integración del DNA viral en el cromosoma del huésped. El raltegravir tiene una actividad potente contra el VIH-1 y el VIH-2. Debido a su mecanismo único de acción este agente conserva la actividad contra virus que se han vuelto resistentes a los agentes antirretrovirales de otras clases. El raltegravir está aprobado para su uso en adultos infectados por el VIH y niños mayores de 4 semanas de edad. Recientemente se aprobó una formulación oral de 1200 mg una vez al día, eliminando la necesidad de una doble dosificación diaria.

El raltegravir de modo general es bien tolerado, con poca toxicidad clínica. Las quejas más comunes son dolor de cabeza, náuseas, astenia y fatiga, que también están asociadas con NRTI coadministrados. Se han notificado elevaciones de creatina cinasa, miopatía y rabdomiólisis, al igual que la exacerbación de la depresión, pero su relación con el uso de raltegravir no está clara. [30]

7.5.5.2 Dolutegravir

El dolutegravir bloquea la actividad catalítica de la integrasa de VIH-1 y VIH-2 codificada por VIH, lo que impide la integración del DNA viral en el cromosoma del huésped. El dolutegravir retiene la actividad contra los virus que se han vuelto resistentes a los agentes antirretrovirales de otras clases y también se mantiene activo contra algunos virus que son resistentes al raltegravir o al elvitegravir. El dolutegravir está aprobado para su uso en adultos infectados por el VIH y en niños mayores de 12 años que pesen al menos 40 kg. El dolutegravir también está disponible como una única tableta, una coformulación diaria con el abacavir y la lamivudina. Dada su alta eficacia, tolerabilidad y conveniencia, el dolutegravir es cada vez más popular como agente de partida en pacientes infectados por el VIH que no habían recibido tratamiento previo en países de altos ingresos.

El dolutegravir tiene un bajo potencial de causar interacciones farmacológicas clínicamente significativas. Su capacidad para inhibir el transportador de cationes orgánicos renales OCT2 es probable que explique sus efectos a concentraciones dobles de metformina. El dolutegravir es susceptible a disminuciones en las concentraciones plasmáticas causadas por inductores de enzimas metabolizadoras de fármacos y no debe ser administrado conjuntamente con etravirina, nevirapina o hierba de San Juan. Para algunos inductores enzimáticos como la rifampicina, el efavirenz y los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, la dosis de dolutegravir puede aumentarse de 50 mg una vez al día a 50 mg dos veces al día para contrarrestar este efecto. [30]

7.5.5.3 Elvitegravir

El elvitegravir bloquea la actividad catalítica de la integrasa codificada por el VIH, lo que impide la integración del DNA viral en el cromosoma del huésped tanto para el VIH-1 como para el VIH-2. El elvitegravir conserva la actividad contra virus que se han vuelto resistentes a los agentes antirretrovirales de otras clases, pero comparte resistencia cruzada con mutaciones que afectan al inhibidor de la integrasa del VIH raltegravir (Johnson y Saravolatz, 2014). El elvitegravir sólo está disponible en coformulaciones de una sola tableta una vez al día con cobicistat, emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo (stribild) o tenofovir alafenamida (genvoya). Estas coformulaciones están aprobadas para su uso en adultos infectados por el VIH y en niños mayores de 12 años.

Al igual que otros inhibidores de la integrasa del VIH, el elvitegravir es bien tolerado. En ensayos clínicos, los únicos efectos secundarios informados en más del 10% de los pacientes con elvitegravir fueron náuseas y diarrea; menos de 1% de los pacientes suspendió el tratamiento debido a los efectos secundarios del fármaco. Aunque el elvitegravir en sí mismo no es probable que provoque reacciones medicamentosas clínicamente significativas, el impacto de las coformulaciones con otros fármacos es dominado por los efectos del cobicistat, que es un potente inhibidor de CYP3A4 y un inhibidor débil de CYP2D6. Se debe tener precaución al administrar coformulaciones de elvitegravir con otros sustratos de CYP3A4 con bajos índices terapéuticos o con inductores de CYP3A4 que podrían reducir las concentraciones de cobicistat o elvitegravir. [29]

7.5.5.4 Bictegravir

Bictegravir es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa (INI) que se une al sitio activo de la integrasa y bloquea la transferencia de hebras para la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Bictegravir muestra actividad frente al VIH-1 y al VIH-2.

Bictegravir disminuye la secreción tubular de creatinina, aumentando su concentración plasmática y reduciendo la tasa de filtrado glomerular, sin cambios en la función

glomerular. Al inicio del tratamiento se precisa una evaluación de los niveles de creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, glucosuria y proteinuria. Posteriormente mantener controles de forma periódica individualizando en función del paciente. Monitorizar los niveles de fósforo sérico en pacientes con enfermedad renal crónica. [29]

7.5.6 Inhibidores de Fusión

Los dos medicamentos disponibles en esta clase, enfuvirtida y maraviroc, tienen diferentes mecanismos de acción. La enfuvirtida inhibe la fusión de las membranas virales y celulares mediadas por las interacciones gp41 y CD4. El maraviroc es un antagonista del receptor de quimiocinas y se une al receptor CCR5 de la célula huésped para bloquear la unión de gp120 viral. [21]

7.5.6.1 Enfuvirtida

La enfuvirtida es un péptido sintético de 36 aminoácidos que no es activo contra el VIH-2, pero es ampliamente efectivo contra distintas cepas del VIH-1. La enfuvirtida está aprobada por la FDA para su uso sólo en adultos con experiencia en el tratamiento y niños de más de 6 años de edad que tienen evidencia de replicación del VIH a pesar de la terapia antirretroviral en curso. El costo y la vía de administración del fármaco (inyección subcutánea dos veces al día) limitan su uso a aquellos que no tienen otras opciones de tratamiento.

La secuencia de aminoácidos de enfuvirtida se deriva de la región gp41 transmembrana del VIH-1 que está implicada en la fusión de la bicapa lipídica de la membrana del virus con la de la membrana de la célula huésped. El péptido bloquea la interacción entre las secuencias N36 y C34 de la glucoproteína gp41 uniéndose a un surco hidrófobo en la bobina N36. Esto previene la formación de un paquete de seis hélices, crítico para la fusión de la membrana y la entrada viral en la célula huésped. La enfuvirtida inhibe la infección de células CD4+ por partículas de virus libres. La enfuvirtida retiene actividad contra virus que se han vuelto resistentes a los agentes antirretrovirales

de otras clases. El VIH puede desarrollar resistencia a este fármaco a través de mutaciones específicas en el dominio de unión a enfuvirtida de gp41.

Los efectos secundarios más destacados de la enfuvirtida son las reacciones en el sitio de la inyección. La mayoría de los pacientes (98%) desarrolla efectos secundarios locales, que incluyen dolor, eritema e induración en el sitio de la inyección; 80% de los pacientes desarrolla nódulos o quistes. El uso de enfuvirtida se ha asociado con una mayor incidencia de linfadenopatía y neumonía. La enfuvirtida no es conocida por alterar las concentraciones de cualquier fármaco coadministrado. [24]

7.5.6.2 Maraviroc

El maraviroc bloquea la unión de la proteína gp120 de la cubierta exterior del VIH al receptor de quimiocina CCR5. El maraviroc está aprobado para su uso en adultos infectados por el VIH que tienen evidencia inicial de virus predominantemente CCR5-trópico. El medicamento no tiene actividad contra virus que son CXCR4-trópico o dual-trópico. El maraviroc conserva la actividad contra los virus que se han vuelto resistentes a los agentes antirretrovirales de otras clases debido a su mecanismo de acción único. El VIH puede desarrollar resistencia a este medicamento a través de dos vías distintas.

Un paciente que inicie la terapia de maraviroc con VIH que es sobre todo CCR5-trópico puede experimentar un cambio en el tropismo a CXCR4 o predominio de tropismo dual/mixto. Esto es especialmente probable en pacientes que albergan CXCR4 de bajo nivel pero no detectado, o virus de tropismo doble o mixto antes del inicio de maraviroc. De forma alternativa, el VIH puede retener su tropismo CCR5 pero ganar resistencia al fármaco a través de mutaciones específicas en el asa V3 de gp120 que permiten la unión del virus en presencia de un inhibidor.

El maraviroc es el único medicamento antirretroviral aprobado en tres dosis iniciales diferentes, dependiendo de los medicamentos concomitantes. Cuando se combina con la mayoría de los inhibidores de CYP3A, la dosis inicial es de 150 mg dos veces al día;

cuando se combina con la mayoría de los inductores de CYP3A, la dosis inicial es de 600 mg dos veces al día; para otros medicamentos concomitantes, la dosis inicial es de 300 mg dos veces al día. Se ha estudiado el maraviroc una vez al día, pero no ha sido aprobado por la FDA. La biodisponibilidad oral de maraviroc, 23-33%, es dependiente de la dosis. Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad, pero no existen requerimientos de alimentos para la administración de medicamentos.

El maraviroc generalmente es bien tolerado, pero puede causar hipotensión ortostática dependiente de la dosis y la concentración. Aunque se ha informado de un caso de hepatotoxicidad grave con características alérgicas, la hepatotoxicidad significativa (grado 3 o 4) no fue más frecuente con maraviroc que con placebo en ensayos controlados. El maraviroc es un sustrato de CYP3A4 y susceptible a las interacciones farmacocinéticas de medicamentos que involucran inhibidores o inductores de CYP3A4. El maraviroc en sí no es un inhibidor de la CYP o un inductor in vivo, aunque las dosis altas de maraviroc (600 mg al día) pueden aumentar las concentraciones de la debrisoquina del sustrato CYP2D6. [21]

7.6 CAPITULO 6. Falla Virológica

Carga Viral persistentemente detectable (arriba de 200 copias/ ml)[2], basado en dos mediciones consecutivas de la Carga Viral con 1 a 3 meses de intervalo entre cada una y con apoyo a la adherencia, después de al menos 6 meses de iniciado el nuevo régimen Antirretroviral. [23]

7.6.1 Factores que Producen una Falla Virológica

Existen múltiples factores diferentes que pueden influir en el desarrollo del fracaso virológico. Los estudios de cohorte y la experiencia clínica han demostrado que la adherencia subóptima con frecuencia desempeña un papel importante en el desarrollo de resistencia a los medicamentos y fracaso virológico. En algunos casos, las personas pueden adquirir VIH resistente a los medicamentos, lo que puede aumentar la probabilidad de fracaso virológico, dependiendo de las mutaciones adquiridas específicas

y el régimen antirretroviral elegido (esto era mucho más común cuando se usaban agentes NNRTI como parte de la TAR de primera línea y se ha vuelto más raro en la era INSTI). Los siguientes tres grupos de factores que contribuyen con mayor frecuencia al fracaso virológico: Factores relacionados con el paciente/adherencia. Factores relacionados con el VIH. Factores relacionados con el régimen antirretroviral. [23]

7.6.1.1 Respuesta Virológica Incompleta

Dos niveles de ARN del VIH > 200 copias / ml en plasma consecutivos después de 24 semanas en un régimen de ARV. La línea de base del ARN del VIH puede afectar el curso del tiempo de respuesta, y algunos regímenes se necesitará más tiempo que otros para suprimir los niveles de ARN del VIH. La mayoría de los datos disponibles sugieren que los blips aislados en los niveles de ARN del VIH no se correlacionan con la resistencia a los medicamentos contra el VIH o el fracaso virológico. Algunos estudios han demostrado que los blips virológicos ocurren con mayor frecuencia en pacientes con ARN del VIH inicial alto y recuento de células CD4 inicial bajo (menos de 350 células/mm ^{3}). Un estudio mostró una asociación entre la magnitud del blip y el fracaso virológico, con blips mayores de 500 copias/mL asociados con un mayor riesgo de rebote virológico. [23]

7.6.1.2 Rebote Virológico

Nivel de ARN del VIH confirmado mayor o igual a 200 copias/mL después de lograr la supresión virológica con terapia antirretroviral. [23]

7.6.1.3 Viremia Persistente de bajo nivel

La viremia de bajo nivel se define como un nivel persistente detectable de ARN del VIH por encima del límite inferior de detección del ensayo (generalmente de 20 a 50 copias/ml) pero inferior a 200 copias/ml. La viremia de bajo nivel puede deberse a una adherencia subóptima, interacciones farmacológicas, interacciones fármaco-alimento o, en raras ocasiones, puede ser un signo temprano de fracaso virológico. La viremia de bajo nivel persistente en el contexto de una excelente adherencia a un régimen antirretroviral potente puede ser causada por la detección en el laboratorio de VIH incompetente para la replicación o de grandes clones de células infectadas por VIH

(denominadas "repliclones") que están produciendo VIH y no están completamente controladas con terapia antirretroviral.

Sin embargo, en ambos casos, la viremia de bajo nivel generalmente no conduce al desarrollo de resistencia a los medicamentos. Cuando los niveles de ARN del VIH son inferiores a 200 copias/ml, generalmente no se pueden realizar pruebas estándar de resistencia a los medicamentos genotípica. Pautas de TAR para adultos y adolescentes recomiendan que las personas con viremia de bajo nivel continúen con el mismo régimen antirretroviral, pero se sometan a un seguimiento con los niveles de ARN del VIH cada 3 meses. Otros enfoques utilizados por algunos expertos incluyen (1) obtener un genotipo de ADN pro viral, especialmente si el historial antirretroviral pasado y el historial de resistencia son desconocidos y no están disponibles, y/o (2) cambiar la terapia antirretroviral a un régimen con una alta barrera a la resistencia si la viremia de bajo nivel ocurrió en un régimen con una barrera a la resistencia relativamente baja. [23]

7.6.1.4 Complicaciones de la Falla Virológica

Las complicaciones que se relaciona al fallo virológico específicamente son: Evolución de la infección y el desarrollo de VIH avanzado. Riesgo de desarrollar el Síndrome de Desgaste por VIH. Adquirir una infección oportunista y el inminente deterioro del organismo y Muerte. [26]

7.6.1.5 Manejo del Paciente con Falla Virológica

El manejo del fracaso virológico puede ser un desafío y se recomienda consultar a un experto. Pautas de TAR para adultos y adolescentes esboza los pasos apropiados a seguir cuando se sospecha un fracaso virológico, incluyendo la evaluación de la adherencia y la tolerabilidad de la medicación, así como la evaluación de posibles problemas farmacocinéticas (por ejemplo, interacciones fármaco-fármaco o fármaco-alimento), y también ha esbozado recomendaciones basadas en si el individuo está fracasando con un primer régimen o con regímenes posteriores. Una vez que se ha desarrollado la resistencia, el objetivo es construir un nuevo régimen (a menudo denominado régimen de "rescate") que suprima los niveles de ARN del VIH del individuo

por debajo del umbral de detección. Para lograr esto, el nuevo régimen debe incluir al menos dos antirretrovirales completamente activos, si uno de los medicamentos tiene una barrera relativamente alta a la resistencia, como dolutegravir o potenciado darunavir; de lo contrario, el nuevo régimen debe incluir un mínimo de tres antirretrovirales completamente activos.

En casos raros de resistencia a múltiples fármacos, puede que no sea posible lograr tres antirretrovirales completamente activos o un régimen antirretroviral completamente supresor; en estos casos, es aconsejable consultar a un experto y se deben buscar terapias en investigación. Dada la posibilidad de mutaciones de resistencia de variantes archivadas o de baja frecuencia, que no se detectan de manera confiable con las pruebas estándar de resistencia a los fármacos, la elección de los medicamentos antirretrovirales siempre debe basarse en los resultados de las pruebas de resistencias a los fármacos pasados y actuales, así como en el historial de tratamiento. [23]

7.6.1.6 Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune describe la inflamación que causa un empeoramiento paradójico de infecciones preexistentes o desenmascara infecciones subclínicas como consecuencia del inicio de la terapia antirretroviral en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. Este síndrome se asocia con un desequilibrio en la respuesta inmunológica del paciente, que va acompañado de alteraciones en la función y redistribución de las subpoblaciones de linfocitos T $CD4^+$ ayudadores (Th1, Th2 y Th17) y reguladores, que a su vez producen citosinas con efectos anti y pro inflamatorios.

Varias de estas citosinas se han utilizado como posibles biomarcadores de esta entidad. Por otro lado, el número disminuido de linfocitos T $CD4^+$, una alta carga viral y el diagnóstico de infecciones fúngicas antes del inicio de la terapia antirretroviral son considerados factores de riesgo para el desarrollo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en estos pacientes.

A pesar del éxito de la terapia antirretroviral (ART, en inglés antiretroviral therapy) en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), existe un subgrupo de pacientes que experimentan un deterioro clínico como consecuencia de la rápida restauración de una respuesta inflamatoria inmune específica excesiva y no controlada, una vez iniciado el tratamiento antirretroviral. El deterioro clínico en estos pacientes que se encuentran bajo el ART se ha descrito en relación con la reactivación de infecciones subclínicas preexistentes y a ciertos desordenes inflamatorios o enfermedades autoinmunes. Este fenómeno inflamatorio se ha descrito como el síndrome de reconstitución inmune (IRIS, en inglés immune reconstitution inflammatory síndrome), o enfermedad de restauración inmune.

Dado que la patogénesis del IRIS se basa en la sintomatología asociada a un incremento exagerado de la respuesta inmune, se han propuesto diferentes citocinas, quimiocinas y marcadores inflamatorios como biomarcadores de esta entidad. Se ha identificado el interferón-gamma (INF-γ), el TNF-a, la proteína C reactiva y citocinas pro inflamatoria como las interleucinas (IL)-2, 6 y 7, en el caso del IRIS asociado a tuberculosis o criptococosis. [29]

Específicamente para el IRIS asociado a criptococosis, se ha evaluado el papel de estos biomarcadores tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo (LCR). En suero, incluso se creó una fórmula para predecir el riesgo de desarrollar IRIS que permite clasificarlo como alto, medio o bajo, basándose en los niveles de 7 marcadores: IL-4, IL-17, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), CCL2 (MCP-1), TNF-α, y factor de crecimiento endotelial (VEGF). Este patrón consiste en niveles elevados de proteína C reactiva, IL-4 e IL-17 y niveles bajos de TNF-α, G-CSF y VEGF antes del inicio del tratamiento antirretroviral.

Un reconocimiento oportuno de los pacientes con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad y un adecuado manejo sobre cuándo iniciar la ART en cada caso específico, es quizá la única forma de prevenir el desarrollo del IRIS. Sin embargo, algunos estudios

sugieren que el tiempo de la ART no tiene relevancia en el desarrollo de esta entidad. Lo más probable es que el desarrollo de síntomas asociados a la inflamación paradójica no solo dependa del hospedero, sino también del tipo de infección. Por tanto, estudios realizados específicamente en pacientes con criptococosis demuestran que el tiempo de inicio de la ART, luego de instaurado el tratamiento para la criptococosis, está indirectamente relacionado con el desarrollo de síntomas secundarios asociados al síndrome inflamatorio. Una vez se presenten los síntomas asociados a este síndrome, la severidad dictará la necesidad de tratar de controlar la inflamación con el uso de esteroides o antiinflamatorios no esteroideos; rara vez será necesario suspender la terapia antirretroviral. [23]

7.7 CAPITULO 7. Tratamiento para las Infecciones Oportunistas y relación con el uso de Antirretrovirales

A continuación analizaremos los tratamientos farmacológicos para cada infección oportunistas que se puedan presentar en pacientes VIH positivos, marcando cuales son las mejores opciones terapéuticas y como estas pueden tener una relación farmacocinética con el uso concomitante de Antirretrovirales o si existe una regla que especifique en qué circunstancias el uso conjunto está contraindicado o si no existe algún inconveniente al tener 2 tratamientos farmacológicos distintos. [29]

7.7.1 Tratamiento para Tuberculosis

Los tratamiento actuales requieren de 2 fases: la intensiva inicial con una duración de 2 meses donde deben usarse diariamente drogas bactericidas que incluyan Isoniazida+Rifampicina+Pirazinamida, y la segunda que es la de consolidación, con tiempos variables según la forma clínica, inmunidad, y susceptibilidad a los tuberculostáticos. [29]

7.7.1.1 Etambutol

El etambutol inhibe la arabinosil transferasa III, interrumpiendo así la transferencia de arabinosa en la biosíntesis del arabinogalactano, que a su vez interrumpe el ensamblaje de la pared celular micobacteriana. Las arabinosil transferasas son codificadas por los genes embAB. El etambutol tiene actividad contra una amplia gama de micobacterias, pero no tiene actividad alguna contra ningún otro género. Las MIC de etambutol son 0.5-2 mg/L en aislados clínicos de M. tuberculosis, aproximadamente 0.8 mg/L para M. kansasii, y 2-7.5 mg/L para M. avium. Las siguientes especies de Mycobacterium también son susceptibles: M. gordonae, M. marinum, M. scrofulaceum y M. szulgai. Sin embargo, la mayor parte de M. xenopi, M. fortuitum y M. chelonae se ha reportado como resistente.

La destrucción microbiana de M. tuberculosis con etambutol se optimiza con AUC/MIC, mientras que la que está dirigida contra el MAC diseminado se optimiza con Cmáx/MIC (Deshpande et al., 2010). Por tanto, para optimizar la muerte microbiana, las dosis intermitentes altas tales como 25 mg/kg cada dos días a 50 mg/kg dos veces a la semana pueden ser superiores a las dosis diarias de 15 mg/kg. El etambutol está disponible para administración oral en tabletas que contienen isómero D. Se usa para el tratamiento de TB, MAC diseminado y en la infección por M. kansasii. El etambutol se administra en dosis diarias de 20 mg/kg (15-25 mg/kg) para adultos y niños.

El efecto secundario más importante es la neuritis óptica, que produce una disminución en la agudeza visual y pérdida de la discriminación rojo-verde. La incidencia de esta reacción es proporcional a la dosis de etambutol y se observa en 15% de los pacientes que reciben 50 mg/kg/d, en 5% de los que reciben 25 mg/kg/d, y en menos del 1% de aquellos que reciben dosis diarias de 15 mg/kg. [29]

7.7.1.2 Isoniazida

La isoniazida (hidrazida del ácido isonicotínico), también llamada INH, es un medicamento importante para la quimioterapia de la TB susceptible a los fármacos. Todos los pacientes infectados con cepas del bacilo tuberculoso sensibles a isoniazida reciben el medicamento si pueden tolerarlo. El uso de terapia combinada (isoniazida +

pirazinamida + rifampicina) proporciona la base para la terapia de curso corto y mejores tasas de curación.

La prevalencia de mutantes resistentes a los medicamentos es de aproximadamente 1 en 10^6 bacilos. Como las cavidades de TB pueden contener de 10^7 a 10^9 microorganismos, se puede esperar resistencia preexistente en las cavidades de TB pulmonar de pacientes no tratados. Estos mutantes espontáneos pueden seleccionarse y amplificarse con la monoterapia con isoniazida. Por tanto, generalmente se usan dos o más agentes. Debido a que las mutaciones resultantes en resistencia a los medicamentos son eventos independientes, la probabilidad de resistencia a dos agentes antimicobacterianos es pequeña, aproximadamente 1 en 10^{12} ($1 \times 10^6 \times 10^6$), lo que es una probabilidad baja teniendo en cuenta la cantidad de bacilos implicados.

La isoniazida está disponible en forma de píldora, como elixir y para administración parenteral. La dosis diaria total recomendada de isoniazida es de 5 mg/kg con un máximo de 300 mg administrados diariamente o 10 mg/kg (rango 10-15 mg/kg con un máximo de 900 mg) dos o tres veces por semana; las dosis oral e intramuscular son idénticas. En pacientes tratados con isoniazida frecuentemente se observan niveles séricos altos de aspartato y transaminasas de alanina.

Sin embargo, a menudo los niveles de enzimas se normalizan incluso cuando se continúa la terapia con isoniazida. Se produce una lesión hepática grave en aproximadamente 0.1% de todos los pacientes que toman el medicamento. El daño hepático es raro en pacientes menores de 20 años, pero la incidencia aumenta con la edad. El riesgo general se incrementa a casi un 3% mediante la coadministración con rifampicina. La mayoría de los casos de hepatitis ocurren de 4 a 8 semanas a partir del inicio de la terapia.

Tan sólo 1.5 g de isoniazida pueden ser tóxicos. La sobredosis de isoniazida se ha asociado con la tríada clínica de: Convulsiones refractarias al tratamiento con fenitoína y

barbitúricos. Acidosis metabólica con una brecha de anión que es resistente al tratamiento con bicarbonato de sodio y Coma. [29]

7.7.1.3 Pirazinamida

La pirazinamida es el análogo de pirazina sintética de la nicotinamida. La pirazinamida también se conoce como amida del ácido pirazinoico, pira zina carboxilamida y pirazinacarboxamida. La pirazinamida se sintetizó por primera vez en 1936 en los laboratorios Merck en Alemania, pero fue examinada por primera vez como agente anti-TB en 1952. La pirazinamida se activa por condiciones ácidas. Se han propuesto varios mecanismos de acción. En un modelo, la pirazinamida se difunde pasivamente en las células micobacterianas, en las cuales la pirazinamidasa de M. tuberculosis (codificada por el gen pncA) desamina la pirazinamida a ácido pirazinoico (POA- , en su forma disociada), que luego es seguida por difusión pasiva del POA- al medio extracelular.

La coadministración de pirazinamida con isoniazida o rifampicina ha conducido a la reducción en un tercio de la duración de la terapia antituberculosis y a una reducción de dos tercios en la recaída de TB. Esto condujo a una reducción en la duración de la terapia a 6 meses, dando lugar a la quimioterapia de “curso corto” que se emplea actualmente. La pirazinamida se administra en dosis oral de 35 mg/kg (30-40) mg/kg/d.

La lesión al hígado es el efecto secundario más grave de la pirazinamida. Cuando se administra una dosis de 40-50 mg/kg por vía oral, aproximadamente 15% de los pacientes presentan signos y síntomas de enfermedad hepática, con ictericia en el 2-3% y muerte por necrosis hepática en raras ocasiones. Los regímenes de dosificación que se emplean en la actualidad (15-30 mg/kg/d) son mucho más seguros. Todos los pacientes deben someterse a estudios de función hepática previo a la administración de pirazinamida, y los estudios deben repetirse a intervalos frecuentes a lo largo del periodo de tratamiento. Si hay evidencia de daño hepático significativo, se debe interrumpir la terapia. La pirazinamida no debe administrarse a personas con disfunción hepática a menos que esto sea absolutamente inevitable. [29]

7.7.1.4 Rifampicina

El mecanismo de acción de las rifamicinas está tipificado por la acción de la rifampicina contra M. tuberculosis. La rifampicina entra en los bacilos de forma dependiente de la concentración, alcanzando concentraciones estables en 15 minutos. La rifampicina se une a la subunidad β de la polimerasa (rpoB) de RNA dependiente de DNA para formar un complejo fármaco-enzima estable. La fijación del fármaco suprime la formación de cadenas en la síntesis de RNA.

La rifampicina también tiene efecto bactericida contra Mycobacterium leprae. Mycobacterium kansasii se inhibe con 0.25-1 mg/L. La mayoría de las cepas de Mycobacterium scrofulaceum, Mycobacterium intracellulare y Mycobacterium avium se suprimen con concentraciones de 4 mg/L. Mycobacterium abscessus inactiva la rifampicina vía ribosiltransferasa y monooxigenasa de ADP, haciendo la bacteria innatamente resistente a las rifamicinas.

La rifampicina para administración oral está disponible sola o como combinación de dosis fija con isoniazida (150 mg de isoniazida, 300 mg de rifampicina) o con isoniazida y pirazinamida (50 mg de isoniazida, 120 mg de rifampicina y 300 mg de pirazinamida). También hay disponibilidad de una forma parenteral de rifampicina. La dosis de rifampicina para el tratamiento de la TB en adultos es de 600 mg, administrada una vez al día, ya sea una hora antes o 2 horas después de una comida.

Los niños deberían recibir 15 mg/kg (rango 10-20 mg/kg), con la dosis máxima de 600 mg/d, administrada del mismo modo. La rifabutina se administra a 5 mg/kg/d y la rifapentina a 10 mg/kg una vez a la semana. La rifampicina también es útil para la profilaxis de la enfermedad meningocócica y la meningitis por H. influenzae. Para prevenir la enfermedad meningocócica, los adultos pueden tratarse con 600 mg dos veces al día durante 2 días o 600 mg una vez al día durante 4 días; los niños mayores de un mes deben recibir 10-15 mg/kg, hasta un máximo de 600 mg. [29]

7.7.1.5 Esquemas antituberculosos en conjunto con Tratamientos Antirretrovirales

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis (TB) en pacientes con enfermedad VIH/sida varían de acuerdo con el nivel de linfocitos T CD4+. De esta forma, en aquellos pacientes con niveles de CD4+ por encima de 350 cél/µl las lesiones pulmonares y los hallazgos radiológicos no difieren de los de la población general (infiltrados en lóbulos superiores, lesiones cavitadas o ambos).

En cambio, en sujetos con menos de 200 células T CD4+ el compromiso pulmonar incluye los infiltrados en lóbulo medio o inferiores sin tendencia a la cavitación, las formas miliares y la enfermedad diseminada, incluyendo el compromiso del sistema nervioso y las localizaciones abdominales. El diagnóstico de TB pulmonar o diseminada requiere el inmediato inicio de la terapia antituberculosa. La mayoría de las recomendaciones de tratamiento indican postergar el inicio de la terapia antirretroviral (TARV) durante 4 a 8 semanas luego del comienzo del tratamiento con tuberculostáticos.

7.7.2 Tratamientos Antimicóticos.

Los hongos son eucariotas, por lo que el descubrimiento y desarrollo de fármacos que se dirigen al agente patógeno, sin presentar una toxicidad significativa para el huésped, constituye una tarea desafiante. Las diferencias en la biosíntesis de esteroles de membrana, la capacidad de los hongos para desaminar citosina, y la pared única de células fúngicas que contiene glucanos y quitinas han sido explotadas para producir agentes antimicóticos relativamente seguros y eficaces para el tratamiento de infecciones fúngicas.

Desde el advenimiento del anfotericina B-desoxicolato, a fines de la década de 1950, la investigación ha buscado alternativas más seguras y efectivas para el tratamiento de las infecciones micóticas sistémicas. Mientras que la anfotericina B continúa siendo el estándar de oro de la farmacoterapia antimicótica sistémica para una amplia gama de

infecciones, han surgido terapias alternativas para muchos patógenos fúngicos clínicamente importantes. [29]

7.7.2.1 Anfotericina B

La anfotericina B es una molécula macrólida poliena anfipática o anfotérica con el espectro más amplio de actividad de cualquiera de los fármacos antimicóticos disponibles en la actualidad. Los compuestos de polieno macrólido comparten las características de cuatro a siete enlaces dobles conjugados, un éster cíclico interno, baja solubilidad acuosa, toxicidad sustancial cuando se administran por vía sistémica y un mecanismo común de acción antimicótica. La anfotericina B, un macrólido heptaeno, contiene siete enlaces transdobles conjugados y una 3-amino-3,6-dideoximanosa (micosamina) conectada al anillo macrólido a través de un enlace glucosídico. Las propiedades anfóteras del fármaco, del que deriva su nombre, se deben a la presencia de un grupo carboxilo en el anillo principal y un grupo amino primario en la micosamina; estos grupos confieren solubilidad acuosa a valores extremos de pH.

La actividad antimicótica de la anfotericina B depende principalmente de su capacidad para unirse al ergosterol en la membrana de hongos sensibles. Desde hace tiempo, se considera que la anfotericina B forma poros o canales que aumentan la permeabilidad de la membrana y permiten la fuga de moléculas e iones citosólicos, lo que conlleva a la pérdida de la integridad de la membrana. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que la anfotericina B forma agregados que se apoderan del ergosterol de las bicapas lipídicas de manera similar a una esponja, lo que resulta en la muerte de las células fúngicas.

La anfotericina B liposomal es una formulación en la cual el AMB se incorpora dentro de una formulación de vesícula liposómica unilaminar pequeña. El fármaco se suministra como un polvo liofilizado y se reconstituye con agua estéril para inyección (Boswell et al., 1998). Los niveles sanguíneos después de la infusión intravenosa son casi equivalentes a los obtenidos con la C-AMB, y debido a que la L-AMB puede administrarse en dosis más altas, se han logrado niveles sanguíneos que superan los obtenidos con la C-AMB.

El complejo lipídico de anfotericina B es un complejo de anfotericina B con dos fosfolípidos (dimiristoilfosfatidilcolina y dimiristoilfosfatidilglicerol. El ABLC se administra en dosis de 5 mg/kg en dextrosa al 5% en agua, infundida por vía intravenosa una vez al día durante 2 h. los niveles de anfotericina B son mucho más bajos con el ABLC que con la misma dosis de la C-AMB. El ABLC es efectivo en una variedad de micosis, con la posible excepción de la meningitis criptococócica. El medicamento está aprobado para terapia de rescate de micosis profundas.

La esofagitis candidósica responde a dosis mucho más bajas que las micosis profundamente invasivas. La infusión intratecal de C-AMB parece ser útil en pacientes con meningitis causada por Coccidioides. Se pueden inyectar pequeñas dosis de C-AMB (de 0.01 a 1.5 mg, una a tres veces por semana) en el CSF de la columna lumbar, en la cisterna magna o en el ventrículo cerebral lateral. La fiebre y el dolor de cabeza son reacciones comunes que pueden disminuir mediante la administración intratecal de 10-15 mg de hidrocortisona. Sin embargo, el uso general de la administración intratecal de C-AMB no puede recomendarse debido a la falta de datos clínicos. Las inyecciones locales de anfotericina B, en un líquido de dializado articular o peritoneal, comúnmente producen irritación y dolor. La inyección intraocular después de la vitrectomía de la porción plana se ha usado para tratar la endoftalmitis fúngica.

Las principales reacciones agudas a las formulaciones de anfotericina B intravenosa son fiebre y escalofríos relacionados con la perfusión. Esto se debe a la inducción de una respuesta proinflamatoria en las células del sistema inmune innato que señaliza a través de TLR2 y CD14. Las reacciones asociadas con la infusión son más prominentes con ABCD mientras que la administración de L-AMB parece asociarse con menos frecuencia a este evento adverso. La taquipnea, el estridor respiratorio o la hipotensión moderada también pueden ocurrir, pero el broncoespasmo y la anafilaxia son raros. Los pacientes con enfermedad cardiaca o pulmonar preexistente pueden tolerar escasamente las demandas metabólicas de la reacción y desarrollar hipoxia o hipotensión. La reacción

termina de forma espontánea en 30-45 minutos; el tratamiento con meperidina puede acortarlo. [29]

7.7.2.2 Fluconazol

El fluconazol se absorbe casi por completo del tracto GI. Las concentraciones plasmáticas son en esencia las mismas ya sea que el medicamento se administre por vía oral o intravenosa, y su biodisponibilidad no se ve alterada por los alimentos o la acidez gástrica. Las concentraciones plasmáticas máximas son de 4-8 μg/mL después de dosis repetitivas de 100 mg. La excreción renal representa más del 90% de la eliminación, y la eliminación t1/2 es de 25-30 h.

Candidiasis. El fluconazol, 100-200 mg al día durante 7-14 días, es eficaz en la candidiasis orofaríngea. Una sola dosis de 150 mg es efectiva en la candidiasis vaginal no complicada. Una dosis de carga de 800 mg seguida de 400 mg diarios es útil en el tratamiento de la candidemia de pacientes no inmunosuprimidos. Aunque la respuesta a las infecciones del torrente sanguíneo de C. glabrata en ensayos aleatorizados con fluconazol ha sido comparable a la de C. albicans, C. glabrata presenta una susceptibilidad reducida inherente y puede volverse altamente resistente con la exposición prolongada al fluconazol.

Criptococosis. El fluconazol, 400 mg al día, se usa durante las primeras 8 semanas de la fase de consolidación del tratamiento de la meningitis criptococócica en pacientes con sida. La terapia de inducción implica un ciclo inicial de al menos 2 semanas de anfotericina B intravenosa. Si, después de 8 semanas a 400 mg por día, el paciente ya no presenta síntomas, la dosis se reduce a 200 mg diarios y continúa indefinidamente. Si el paciente ha completado 12 meses de tratamiento de criptococosis, responde a HAART, tiene un recuento de CD4 mantenido por encima de 200/mm3 durante al menos 6 meses y es asintomático por meningitis criptococócica, es razonable discontinuar el mantenimiento con fluconazol, siempre que la respuesta CD4 se mantenga. Se ha recomendado el fluconazol, 400 mg diarios, como terapia de continuación en pacientes

sin sida con meningitis criptococócica que han respondido a un ciclo inicial de C-AMB o L-AMB y para pacientes con criptococosis pulmonar. [29]

Los efectos secundarios en pacientes que reciben más de 7 días de medicamento, con independencia de la dosis, incluyen náuseas, dolor de cabeza, erupción cutánea, vómitos, dolor abdominal y diarrea (todos al 2-4%). La alopecia reversible puede ocurrir con una terapia prolongada a 400 mg al día. Se han informado casos raros de muertes debido a insuficiencia hepática o síndrome de Stevens-Johnson. El fluconazol se ha asociado con deformidades esqueléticas y cardiacas en al menos tres bebés nacidos de dos mujeres que tomaron dosis altas durante el embarazo. Aunque un estudio clínico reciente no encontró asociación entre la recepción de fluconazol por las madres y la mayoría de los defectos congénitos en sus hijos, este estudio encontró un aumento estadísticamente significativo en la tetralogía de Fallot en bebés nacidos de madres que recibieron fluconazol. [21]

7.7.2.3 Tratamientos antifungicos en conjunto a tratamientos antirretrovirales

Las manifestaciones clínicas de infecciones micóticas sistemicas en pacientes con enfermedad VIH/sida varían de acuerdo con el nivel de linfocitos T CD4+. De esta forma, en aquellos pacientes con niveles de CD4+ por encima de 350 cél/µl las lesiones pulmonares, extrapulmunares y los hallazgos radiológicos no difieren de los de la población general. El diagnóstico de micosis sistémicas requiere el inmediato inicio de la terapia antigungica. La mayoría de las recomendaciones de tratamiento indican postergar el inicio de la terapia antirretroviral. [21]

7.7.3 Tratamientos Antiparasitarios

Aunque se han aprobado una gran cantidad de fármacos antihelmínticos para uso humano, sólo un pequeño número se usa ampliamente para el tratamiento de infecciones por helmintos que ocurren en todo el mundo. Éstos incluyen dos medicamentos en la clase de benzimidazol (BZ), albendazol y mebendazol, que se usan ampliamente para el tratamiento de infecciones por nematodos intestinales y cestodos; la lactona macrocíclica

ivermectina, utilizada para tratar una variedad de infecciones por nematodos y ectoparásitos; y praziquantel, que se usa para tratar trematodos y algunos parásitos cestodos. Debido a su papel en los programas de administración masiva de medicamentos (MDA), éstos se encuentran entre los agentes más comúnmente utilizados en todo el mundo. [29]

7.7.3.1 Albendazol

El albendazol se absorbe de forma variable y errática después de la administración oral; la absorción se potencia por la presencia de alimentos grasos y posiblemente por sales biliares. La administración posterior a los alimentos, especialmente una comida rica en grasas, mejora la absorción en hasta cinco veces en los seres humanos. La mejor biodisponibilidad del fármaco original y la actividad del sulfóxido de albendazol explican por qué el albendazol es más activo que el mebendazol contra los helmintos que viven en el tejido.

Se cree que el principal mecanismo de acción de los BZ es la inhibición de la polimerización de microtúbulos al unirse a la tubulina β. La toxicidad selectiva de estos agentes contra helmintos resulta de su mayor afinidad por la tubulina β del parásito que por el mismo objetivo en eucariotas superiores. Se produce una variedad de otros cambios bioquímicos en los nematodos que siguen a la exposición a BZ, incluida la inhibición de la fumarato reductasa mitocondrial, el transporte reducido de glucosa y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa.

El albendazol es una terapia segura y altamente efectiva para infecciones con nematodos GI, incluyendo Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura y anquilostomas. Para el control programático de las infecciones por helmintos transmitidos por el suelo (STH) (enterobiasis, ascariasis, tricuriasis y anquilostomas), el albendazol se administra como una sola dosis oral de 400 mg a adultos y niños mayores de 2 años. Las tasas de curación para las infecciones de Ascaris leves a moderadas suelen ser más del 97%, aunque las infecciones graves pueden requerir terapia durante 2 a 3 días.

Una dosis de 400 mg de albendazol parece ser superior a una dosis de 500 mg de mebendazol para curar las infecciones por anquilostomas y reducir los recuentos de huevos (Keizer y Utzinger, 2008). Un régimen de tres días de albendazol supera a los tratamientos de dosis única contra anquilostoma e infecciones de T. trichiura. Cuando se administra en una dosis de 400 mg diarios durante tres días, el albendazol muestra cierta eficacia en el tratamiento de la estrongiloidiasis pero es menos efectivo que la ivermectina para el tratamiento de esta infección. [29]

7.7.3.2 Mebendazol

Se cree que el principal mecanismo de acción de los BZ es la inhibición de la polimerización de microtúbulos al unirse a la tubulina β. La toxicidad selectiva de estos agentes contra helmintos resulta de su mayor afinidad por la tubulina β del parásito que por el mismo objetivo en eucariotas superiores. La baja biodisponibilidad sistémica (22%) del mebendazol es el resultado de una combinación de mala absorción y rápido metabolismo de primer paso en la pared intestinal y en el hígado. [29]

El mebendazol es un fármaco eficaz para el tratamiento de algunas infecciones por nematodos GI. Sólo se administra por vía oral, con el mismo programa de dosificación que se aplica a adultos y niños mayores de 2 años. Para el tratamiento de la enterobiasis, se toma una sola tableta de 100 mg; si el paciente no está curado, debe administrarse una segunda dosis después de tres semanas. Para controlar las infecciones por ascariasis, tricuriasis o anquilostomas, el régimen recomendado es de 100 mg de mebendazol administrado por la mañana y la noche durante tres días consecutivos (o una sola tableta de 500 mg administrada una vez). Si el paciente no se cura tres semanas después del tratamiento, se debe administrar un segundo ciclo. Un régimen de tres días de mebendazol es más efectivo que dosis únicas de mebendazol (500 mg) o albendazol (400 mg).

7.7.3.3 Pamoato de pirantel

El pirantel y sus análogos son agentes despolarizantes de bloqueo neuromuscular. Abren canales catiónicos no selectivos e inducen la activación persistente de los

receptores de acetilcolina nicotínicos y la parálisis espástica del gusano. El pamoato de pirantel es activo en el tipo L, mientras que el pamoato de oxantel está activo en el subtipo N de receptores nicotínicos de acetilcolina. El pirantel también inhibe las colinesterasas. Causa una contractura de desarrollo lento de preparaciones aisladas de Ascaris al 1% de la concentración de acetilcolina requerida para producir el mismo efecto. La exposición a pirantel conduce a la despolarización y a una mayor frecuencia de descarga de espigas, acompañada de un aumento de la tensión, en preparaciones aisladas de músculos helmintos. [21]

El pamoato de pirantel y el pamoato de oxantel se absorben poco en el tracto GI, una propiedad que limita su acción a los nematodos gastrointestinales intraluminales. Menos del 15% del pamoato de pirantel se excreta en la orina como fármaco original y metabolitos. La mayor proporción de una dosis administrada se recupera en las heces. El pamoato de pirantel es una alternativa al mebendazol o albendazol para el tratamiento de la ascariasis y la enterobiasis. Se alcanzan altas tasas de curación después de una dosis oral única de 11 mg/kg, hasta un máximo de 1 g. El pirantel también es eficaz contra las infecciones por anquilostoma causadas por Ancylostoma duodenale y Necator americanus, aunque se necesitan dosis repetidas para curar infecciones graves por N. americanus. [21]

7.7.3.4 Pirimetamina

La pirimetamina se une la dihidrofolato reductasa inhibiendo su actividad en las células de mamíferos y de los parásitos. Su afinidad hacia la enzima protozoaria es mucho mayor que hacia la enzima de los mamíferos. Por lo tanto, la síntesis de ácido fólico, esencial para la supervivencia de los organismos susceptibles, queda bloqueado. En comparación con otros fármacos que poseen un mecanismo similar, la pirimetamina es aproximadamente 10 veces más potente que el trimetoprim, pero es menos potente que el metotrexato o trimetrexato.

La pirimetamina se une a las proteínas plasmáticas en un 80 a 87%. La distribución es principalmente en los riñones, los pulmones, el hígado y el bazo, con concentraciones

elvadas en las células sanguíneas. Se metaboliza en el hígado, produciendo varios metabolitos no identificados. La semi-vida de la pirimetamina oscila entre 80 y 123 horas, pero puede ser tan baja como 23 horas en pacientes con SIDA, lo que puede ser debido a cambios en la función hepática o alteración del metabolismo del fármaco. La pirimetamina y sus metabolitos se excretan en la orina. La excreción urinaria puede persistir durante 30 días. [21]

Adultos: En general es recomendable una dosis de 50-75 mg por vía oral una vez al día, en combinación con 1-4 g / día de una sulfonamida del tipo sulfapirimidina durante 1-3 semanas. A continuación, reducir la dosis de cada fármaco en alrededor de la mitad y continuar la terapia durante otras 4-5 semanas. Niños: los niños mayores, deben recibir durante los primeros 2 días una dosis de carga de 2 mg/kg PO por día hasta un máximo de 50 mg por vía oral dividida en dos dosis iguales. La dosis de mantenimiento es de 1 mg / kg PO por día dividido en dos dosis iguales (máximo = 25 mg / día) en combinación con leucovorina más sulfadiazina. La duración de la terapia es generalmente 4-6 semanas.

7.7.3.5 Prazicuantel

El praziquantel, un derivado de pirazinoisoquinolina, es un racemato, que consiste en el enantiómero biológicamente activo, R-praziquantel y el inactivo distomer S-praziquantel. El polvo cristalino blanco es ligeramente soluble en agua y libremente soluble en alcohol y en cloruro de metileno. El praziquantel tiene dos efectos principales en los esquistosomas adultos. En las concentraciones efectivas más bajas, causa una mayor actividad muscular, seguida de contracción y parálisis espástica. Los gusanos afectados se desprenden de las paredes de los vasos sanguíneos y migran de las venas mesentéricas al hígado. A concentraciones ligeramente más altas, el praziquantel causa daño tegumentario y expone una cantidad de antígenos tegumentales.

La eficacia clínica de este fármaco se correlaciona mejor con la acción tegumentaria. El fármaco es ineficaz contra los esquistosomas juveniles y, por tanto, es relativamente

ineficaz en la infección temprana. Se cree que se requiere una respuesta inmune intacta para la eficacia clínica del fármaco. La incomodidad abdominal y la somnolencia pueden aparecer poco después de tomar praziquantel; estos efectos directos son transitorios y están relacionados con la dosis. Los efectos indirectos como fiebre, prurito, urticaria, erupciones cutáneas, artralgia y mialgia se observan ocasionalmente. Dichos efectos secundarios y aumentos en la eosinofilia a menudo se relacionan con la carga del parásito y pueden ser una consecuencia de la muerte del parásito y la liberación del antígeno. [21]

7.7.3.6 Tratamientos antiparasitarios en conjunto con Tratamientos Antirretrovirales

Las manifestaciones clínicas de infecciones parasitarias sistemicas en pacientes con enfermedad VIH/sida varían de acuerdo con el nivel de linfocitos T CD4+. De esta forma, en aquellos pacientes con niveles de CD4+ por encima de 350 cél/µl. El diagnóstico de parasitosis requiere el inmediato inicio de la terapia antiparasitaria si se evidencia toxoplasmosis cerebral o neurocisticercosis. La mayoría de las recomendaciones de tratamiento indican postergar el inicio de la terapia antirretroviral. [29]

7.7.4 Tratamiento Antiviral

En los últimos 25 años se han desarrollado y aprobado la mayoría de los antivirales disponibles actualmente en Estados Unidos. El éxito del diseño racional de medicamentos impulsó esta actividad que comenzó con la aprobación del aciclovir, análogo nucleósido antiherpesvirus, cuyo descubrimiento y desarrollo resultó en la concesión de un Premio Nobel a Gertrude Elion y George Hitchings en 1988. Puesto que los virus son microorganismos intracelulares obligatorios y dependen de la maquinaria biosintética del hospedero para reproducirse, existieron dudas sobre la posibilidad de desarrollar fármacos antivirales con toxicidad selectiva, pero éstas desaparecieron con el tiempo. Ahora los virus son objetivos obvios para la quimioterapia antimicrobiana eficaz, y es cierto que la cantidad de agentes disponibles en esta categoría continuará aumentando. [21]

7.7.4.1 Aciclovir

El aciclovir es un análogo nucleosídico de guanina acíclico que carece de las posiciones 2' y 3' que normalmente suministra la ribosa. El valaciclovir es el profármaco del éster de l-valílico de aciclovir. El aciclovir es el prototipo de un grupo de agentes antivirales que son congéneres de nucleósidos que se fosforilan intracelularmente por una cinasa viral y luego por las enzimas de la célula huésped, para convertirse en inhibidores de la síntesis del DNA viral. [21]

La resistencia al aciclovir en el HSV puede ser el resultado de una producción alterada de TK viral, especificidad de sustrato de TK alterado (p. ej., fosforilación de timidina pero no de aciclovir) o DNA polimerasa viral alterada. Las mutaciones puntuales e inserciones de bases o supresiones en los genes correspondientes causan alteraciones en las enzimas virales. Las variantes resistentes están presentes en poblaciones de virus nativos y en aislamientos de pacientes tratados. El mecanismo de resistencia más común en HSV clínicos aislados es la ausencia o deficiencia de la actividad de TK viral; los mutantes de la DNA polimerasa viral son raros. Las concentraciones inhibitorias in vitro de más de 2-3 µg/mL, que predicen el fracaso de la terapia en pacientes inmunocomprometidos, suelen definir la resistencia fenotípica. [29]

El uso clínico de aciclovir se limita al herpesvirus. El aciclovir es más activo contra el HSV-1 (rango de CP efectivo: 0.02-0.9 µg/mL), cerca de la mitad que el activo contra HSV-2 (0.03-2.2 µg/mL), un décimo más potente contra el VZV (0.8-4.0 µg/mL) y el EBV, y menos activo contra CMV (generalmente >20 µg/mL) y el HHV-6. Altas concentraciones de aciclovir (>50 µg/mL) no afectan, por lo general, el crecimiento de células de mamífero no infectadas. En términos generales, el aciclovir se tolera bien. La supresión crónica del herpes genital con aciclovir se ha utilizado de forma segura hasta por 10 años. No se ha reconocido una excesiva frecuencia de anomalías congénitas en bebés nacidos de mujeres expuestas a aciclovir durante el embarazo. [29]

7.7.4.2 Ganciclovir

El ganciclovir inhibe la síntesis de DNA viral. Durante la infección por HSV es monofosforilado intracelularmente por la TK viral, y por una fosfotransferasa viral codificada por el gen UL97, durante la infección por CMV. El difosfato de ganciclovir y el trifosfato de ganciclovir están formados por las enzimas del hospedador. En células infectadas por CMV aparecen concentraciones de trifosfato de ganciclovir, como mínimo, 10 veces más altas que en las no infectadas. El trifosfato es un inhibidor competitivo de la incorporación de dGTP en el DNA e inhibe preferentemente las DNA polimerasas virales en lugar de las del hospedador. La incorporación en el DNA viral provoca el cese eventual del alargamiento de la cadena de DNA. [29]

En la retinitis por CMV, el tratamiento de inducción inicial (5 mg/kg IV cada 12 h durante 10-21 días) se asocia con una mejoría o estabilización en, aproximadamente, 85% de los pacientes (Faulds y Heel, 1990). La reducción de la excreción viral suele ser evidente en 1 semana, y la mejoría del fondo de ojo se observa en 2 semanas. Debido al alto riesgo de recaída, los pacientes con sida con retinitis requieren una terapia supresiva con altas dosis de ganciclovir (5 mg/kg/d). El ganciclovir oral (1000 mg tres veces al día) es eficaz para la supresión de la retinitis después del tratamiento intravenoso inicial, pero en la práctica ha sido reemplazado por el valganciclovir oral. Este último (900 mg dos veces al día durante 21 días de tratamiento inicial) es comparable con la administración intravenosa para el control inicial y la supresión sostenida (900 mg diarios) de la retinitis por CMV.

La mielosupresión es la principal toxicidad limitante de la dosis de ganciclovir. La neutropenia ocurre en alrededor de 15 a 40% de los pacientes, se observa con más frecuencia durante la segunda semana de tratamiento y, por lo general, es reversible durante la semana posterior al cese de la medicación. Se ha producido neutropenia letal persistente. El G-CSF recombinante (filgrastim, lenograstim) puede ser útil en el tratamiento de la neutropenia inducida por ganciclovir. [29]

7.7.4.3 Tratamientos Antivirales en conjunto a Tratamientos Antirretrovirales

Las manifestaciones clínicas de infecciones virales sistémicas en pacientes con enfermedad VIH/sida varían de acuerdo con el nivel de linfocitos T CD4+. De esta forma, en aquellos pacientes con niveles de CD4+ por encima de 350 cél/µl son candidatos óptimos para iniciar esquemas conjuntos sin embargo el conteo de CD4 dictamina la serie de eventos que hay que seguir para lograr una eficacia terapéutica en los pacientes VIH positivos. [30]

7.8 CAPITULO 8. Avances en el Tratamiento Médicos para VIH, Posibles terapias para curar la enfermedad y Vacuna para VIH

La expectativa actual de vida de un paciente con VIH puede ser similar a la de un paciente que logra vencer el cáncer, gracias a los avances en conocimiento sobre el manejo de la epidemia y que en los últimos años el incremento de nuevos fármacos antirretrovirales permite tener un mayor repertorio de opciones terapéuticas para el paciente. Lamentablemente por multiples factores genéticos del virus, huésped, el incremento de cepas virales resistentes al tratamiento y toxicidad de los fármacos obligan a mantener una investigación férrea para lograr mantener controlada la pandemia del VIH, por tal motivo la FDA mantiene un estricto control sobre los nuevos fármacos que se podrían utilizar en un futuro próximo como el caso del nuevo fármaco aprobado llamado Lenacapavir. [22]

7.8.1 Inhibidores de la cápside viral

Los inhibidores de la cápside son una clase de medicamentos que interfieren en los procesos que se realizan en la cápside del VIH, una envoltura de proteína que protege el material genético y las enzimas del VIH necesarios para su multiplicación. Pueden alterar los procesos en la cápside del VIH durante varias etapas del ciclo de vida del virus. [22]

7.8.1.1 Lenacapavir

Lenacapavir, un nuevo fármaco para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) multirresistente, ha sido aprobado recientemente por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la agencia

estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA). El uso de lenacapavir, en combinación con otros antirretrovirales, está indicado para el tratamiento en adultos con VIH-1 que no pueden ser tratados con los fármacos disponibles hasta el momento debido a resistencia, intolerancia o consideraciones de seguridad.

Este antirretroviral es un inhibidor de la cápside vírica, que actúa impidiendo la replicación del virus del VIH, tanto en etapas tempranas como tardías de su ciclo de vida. El lenacapavir se encuentra disponible en forma de comprimidos y en una formulación inyectable de liberación prolongada. Al inicio del tratamiento, el lenacapavir se administra por vía oral a una dosis de 600 mg/día durante los dos primeros días de tratamiento y 300 mg el octavo día de tratamiento. A los 15 días, se debe administrar una inyección subcutánea de 927 mg. A partir de la fecha de esta inyección se administra una dosis de mantenimiento de 927 mg cada 6 meses.

El lenacapavir presenta el pico en la concentración plasmática a las 4 horas de su administración oral y a los 84 días después de la inyección subcutánea. Tras la administración oral su biodisponibilidad absoluta es entre un 6-10% y su farmacocinética no se ve afectada por la ingesta de comida. Además, su concentración plasmática máxima es un 29-84% superior en pacientes con VIH que en pacientes control. La vida media del fármaco varía de 10 a 12 días después de la administración oral y de 8 a 12 semanas después de la administración subcutánea.

El efecto adverso más frecuente en los ensayos realizados fue reacción en el sitio de inyección y comúnmente los pacientes también sufrieron náuseas. En general, el fármaco fue bien tolerado y no requirió ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal leve, moderada o grave, aunque no existen estudios en pacientes con insuficiencia renal terminal.

El lenacapavir se metaboliza principalmente a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y la UDPglucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) por lo que su uso se encuentra contraindicado en combinación con inductores o inhibidores de CYP3A, glicoproteína P

(Pgp) y UGT1A1 ya que podrían disminuir o aumentar la concentración plasmática del fármaco. [22]

7.8.2 Inhibidores de posfijacion

Los inhibidores posfijación son una clase de medicamentos que se unen al receptor CD4 de un linfocito (una célula) CD4 huésped. Eso impide que el VIH se fije a los correceptores CCR5 y CXCR4 y entre a la célula. Estos inhibidores son parte de un grupo mayor de medicamentos contra el VIH llamados inhibidores de la entrada. [22]

7.8.2.1 Ibalizumab

El ibalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, representa el primer agente novedoso para el tratamiento del VIH-1 en más de una década y es el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento de la infección por VIH-1 resistente a múltiples fármacos en combinación con otras formas de terapia antirretroviral en adultos con mucha experiencia en tratamientos que no están respondiendo a su régimen antirretroviral actual. [22]

El mecanismo de unión de ibalizumab induce impedimento estérico, que impide estos cambios conformacionales dentro del complejo de la célula T CD4 y la gp120 de la envoltura del VIH. Esto posteriormente inhibe la interacción de gp120 con los correceptores CXCR4 y CCR5 a través del bucle V3, así como el reordenamiento del dominio gp41, que previene la fusión viral y la entrada en la célula T CD4. Este nuevo mecanismo de acción hace que ibalizumab sea eficaz contra cepas CXCR4 y CCR5-trópicas y condujo a su clasificación como un inhibidor post-fijación dirigido a CD4 parenteral. [22]

7.8.3 Cabotegravir/Rilpivirine

Las inyecciones de cabotegravir y rilpivirina se usan en combinación para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en determinados adultos y niños de 12 años o más que pesen al menos 77 libras (35 kg). El

cabotegravir pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la integrasa del VIH. La rilpivirina pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI).

La acción de estos medicamentos consiste en disminuir la cantidad de VIH en la sangre. Si bien el cabotegravir y la rilpivirina no curan el VIH, estos medicamentos pueden reducir su posibilidad de desarrollar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y enfermedades relacionadas con el VIH, como infecciones graves o cáncer. Recibir estos medicamentos junto con la práctica de relaciones sexuales seguras, y hacer otros cambios en el estilo de vida puede disminuir el riesgo de transmitir (esparcir) el virus del VIH a otras personas. [29]

7.8.4 Amdoxovir

El amdoxovir (diaminopurina dioxolano , DAPD) es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de la guanosina que es activocontra el VIH-1 y el VHB . Es desaminado intracelularmente por la adenosina desaminasa a dioxolano guanina (DXG). El trifosfato de DXG, la forma activa del fármaco, tiene mayor actividad que el trifosfato de DAPD. Tanto el DAPD como el DXG tienen altos índices terapéuticos y mantienen cierto nivel deactividad contra virus que son resistentes a la zidovudina y/o la lamivudina . Sin embargo, las mutaciones K65R (que es seleccionada por tenofovir , abacavir y quizás estavudina) y L74V (que es seleccionada por didanosina) están asociadas con una menor susceptibilidad al amdoxovir. [22]

7.8.5 Posibles vacunas contra VIH.

Podría decirse que la noticia más importante sobre el VIH del año hasta la fecha saltó a finales de junio cuando se informó de que una inyección que contiene el fármaco antirretrovírico Lenacapavir proporciona a las mujeres jóvenes y adolescentes seis meses de protección altamente eficaz contra la infección por VIH por inyección. El Dr. Nkosiphile Ndlovu, clínico investigador principal de la División de Ensayos Clínicos del Centro de Investigación del Instituto de Salud Reproductiva y VIH de Wits, señaló que

hay dos ensayos registrados que estudian la inyección de Lenacapavir para la prevención del VIH. El realizado en mujeres jóvenes y adolescentes del que se acaba de informar se denomina PURPOSE 1. El PURPOSE 2, un estudio similar realizado en hombres, transexuales e individuos de género no binario que tienen relaciones sexuales con hombres, está en curso. Ndlovu participó en PURPOSE 1.

Mitchell Warren, director ejecutivo de un grupo estadounidense de defensa de la vacuna contra el VIH, la Aids Vaccine Advocacy Coalition, declaró a Spotlight que los resultados de PURPOSE 2 se esperan para finales de 2024 o principios de 2025. Si estos resultados demuestran que el lenacapavir como prevención inyectable del VIH administrado cada seis meses es seguro y eficaz, Gilead acudirá a los organismos reguladores y a la Organización Mundial de la Salud (OMS) para que aprueben el uso del producto. [22]

7.9 CAPITULO 9. Analisis.

La familia de los retrovirus es un grupo grande y diverso de virus que se encuentran en todos los vertebrados. Estos virus se replican a través de un ciclo de vida extraordinario y único, que los diferencia claramente de otros virus. Las partículas del virión generalmente contienen un ARN genómico, pero al ingresar a la célula huésped, este ARN se transcribe de manera inversa en una forma de ADN del genoma que se integra en el ADN cromosómico del huésped.

La forma integrada del ADN viral, el provirus, sirve entonces como plantilla para la formación de ARN virales y proteínas que ensamblan los viriones de la progenie. Estas características del ciclo de vida, especialmente el flujo inverso de información genética del ARN al ADN y el establecimiento del ADN en una forma integrada en el genoma del huésped, son los sellos distintivos de los retrovirus. Este ciclo de vida también explica muchas de sus diversas actividades biológicas.

La creación del ADN proviral confiere a los virus una poderosa capacidad de mantener una infección persistente frente a una respuesta inmune del huésped y de entrar en la línea germinal, permitiendo la transmisión vertical del virus. Estas clasificaciones antiguas han sido útiles para definir parcialmente los diversos géneros de la familia Retroviridae, pero ahora el número de géneros se ha ampliado sobre la base de nuevos criterios y avances que demuestran la gran diversidad de las familias de retrovirus en especial la familia del VIH.

El Comité de Taxonomía de Virus ha formalizado los géneros y les ha dado nuevos nombres. Los alfa retrovirus y gamma retrovirus se consideran retrovirus simples los deltas retrovirus, épsilon retrovirus, lentivirus y espumavirus se consideran complejos y los betas retrovirus podrían considerarse intermedios entre estos. Los virus simples codifican solo los productos genéticos Gag, Pro, Pol y Env; los virus complejos codifican estos mismos productos genéticos pero también una serie de pequeñas proteínas reguladoras con una variedad de funciones.

El VIH se transmite de una persona a otra a través de la sangre y otros fluidos corporales, como el semen, el líquido pre seminal, los fluidos rectales, los fluidos vaginales y la leche materna. Para que se transmita, el VIH presente en estos fluidos debe llegar al torrente sanguíneo por medio de una membrana mucosa (que se encuentra en el recto, la vagina, el pene y la boca), cortes o llagas abiertas, o por inyección directa. Estas son las formas más comunes en que el VIH puede transmitirse de una persona a otra.

Compartir agujas, jeringas u otros elementos de inyección de drogas con alguien que tiene el VIH. Transmitir de manera perinatal, que se refiere a la transmisión del VIH de la madre al niño durante el embarazo, el parto o la lactancia. Las mujeres embarazadas con VIH pueden prevenir la transmisión perinatal si toman medicamentos contra el VIH. Además, en los lugares del mundo donde se dispone de leche de fórmula y agua potable, se recomienda a las mujeres con VIH que eviten amamantar a sus hijos estas son las formas más comunes por la cual el virus puede infectar a un nuevo huésped.

El virus de inmunodeficiencia humana infecta y mata directamente células que son fundamentales para una respuesta inmunitaria eficaz. Mediante la interacción directa entre la envoltura viral y su receptor celular, CD4 y el correceptor de quimiocina, CCR5 o CXCR4, este virus infecta células clave de la respuesta inmunitaria adaptativa, lo que explica que las manifestaciones clínicas de la enfermedad sean una profunda supresión inmunitaria. El curso de la enfermedad varía enormemente entre las personas infectadas y cada síntoma que se pueda presentar varía según la genética del virus y la del huésped.

El tiempo transcurrido desde la infección aguda hasta el desarrollo del SIDA, definido por un recuento de células CD4 de menos de 200 células/ml o la aparición de infecciones oportunistas o cánceres que definen el SIDA, puede ser tan rápido como 6 meses. Se sabe que otras personas han estado infectadas durante más de 25 años y que mantienen niveles normales de células CD4 y no muestran evidencia de disminución de células CD4 o deficiencia inmunitaria, a pesar de que nunca han sido tratadas con medicamentos contra el VIH.

El impacto del haplotipo del complejo mayor de histocompatibilidad probablemente refleja la constricción de la evolución viral asociada con respuestas inmunitarias protectoras específicas al VIH, como se analiza a continuación. Durante el período de infección aguda, la depleción de CD4 ocurre tanto en la sangre periférica como en el tracto gastrointestinal. Estudios en humanos infectados con VIH y en el modelo de macaco SIV describen el profundo impacto de la infección temprana en el intestino. La infección y la depleción de grandes cantidades de células CD4 de memoria tanto en reposos como activados en el intestino durante la infección primaria pueden contribuir a la viremia máxima inicial y limitar la diversidad de respuestas adaptativas posteriores.

Durante el período de infección aguda, se establece un reservorio estable de células CD4 de memoria en reposo infectadas por el VIH que albergan provirus integrados y con capacidad de replicación. La evidencia del establecimiento muy temprano de un reservorio latente proviene de la observación de que incluso en personas tratadas

inmediatamente después de la infección, la interrupción posterior del tratamiento da como resultado un rebote viral y el consecuente deterioro del linfocito CD4.

La función estructural del VIH no neutralizan un subconjunto de los mecanismos de la maquinaria celular, ya sea uniéndose directamente al trímero de glucoproteína de la envoltura en la superficie de los viriones libres o después de la unión de CD4, impidiendo la fusión de las membranas virales y celulares que es esencial para la entrada viral. La envoltura está muy glucosilada y estos azúcares impiden la unión de los anticuerpos a la estructura peptídica subyacente. Estas respuestas de anticuerpos neutralizantes, sin embargo, son lo suficientemente fuertes como para influir en la evolución viral; de hecho, la población viral in vivo es reemplazada rápidamente por virus mutantes que escapan al reconocimiento.

Los objetivos antigénicos del reconocimiento de las células T CD4 están menos definidos en comparación con los de las células T CD8, aunque los datos han indicado que una mayor amplitud en la respuesta general de las células T CD4 y las respuestas dirigidas a la proteína Gag del VIH se asocian con niveles más bajos de viremia. Aunque menos claro que para las células T CD8 hay evidencia en los modelos de mutaciones que permiten escapar del reconocimiento de las células T CD4 y datos correlativos que vinculan los polimorfismos de la secuencia del VIH y los genotipos HLA II, lo que sugiere una presión selectiva.

Análisis posteriores revelaron que el VIH-1 contenía el gen distintivo vpu y el VIH-2 portaba un gen distintivo vpx. Al igual que todos los retrovirus con capacidad de replicación, los tres productos primarios de traducción del VIH-1, todos ellos codificantes de proteínas o enzimas estructurales, se sintetizan inicialmente como precursores de poli proteínas, que posteriormente son procesados por proteasas virales o celulares en proteínas maduras asociadas a partículas.

Los virus que utilizan CCR5 son las cepas predominantes del VIH-1 detectadas en individuos recientemente infectados y siguen siendo el virus dominante a lo largo de la

fase asintomática de la infección por VIH-1. In vivo, el CCR5 se expresa exclusivamente en las células T CD4+ de memoria, un subconjunto presente en niveles altos en los tejidos no linfoides en el tracto gastrointestinal y los pulmones. Muchas de estas células T CD4+ de memoria que infiltran los tejidos también están activadas.

En individuos VIH-1 positivos, los macrófagos infectados contribuyen a la persistencia y diseminación viral al sistema nervioso central (SNC). Se cree que el VIH-1 ingresa al SNC muy pronto después de la transmisión como partículas libres de virus o mediante el tráfico de linfocitos infectados (y posiblemente monocitos infectados). El VIH-1 no infecta de forma productiva a las neuronas, sino que ataca a los macrófagos perivasculares del plexo coroideo y a las células microgliales del parénquima. Las células gigantes multinucleadas, sugestivas de una fusión de microglia y/o macrófagos inducida por el virus, son una característica histopatológica de la neuropatía asociada al VIH-1.

La disfunción neurológica que afecta al SNC y al sistema nervioso periférico se observa en el 40% al 70% de los individuos positivos al virus. La replicación del VIH-1 en la microglia del linaje monocitos/macrófagos dentro del SNC puede persistir en pacientes que reciben TARGA debido a la transferencia ineficiente de medicamentos a través de la barrera hematoencefálica. Este reservorio viral, así como el VIH-1 presente en las células T CD4+ de memorias latentemente infectadas, podría contribuir al rebote de la viremia plasmática que se observa invariablemente después del cese de la administración de medicamentos antirretrovirales.

Funcionalmente, la maduración de las células dendríticas conduce a una mayor capacidad para degradar y presentar antígenos a las células T mediante la formación de sinapsis inmunológicas, una mayor secreción de moléculas coestimulantes de las células T y una potente supresión de la degradación endolisosomal. La expresión en la superficie celular se reduce notablemente en las células dendríticas maduras; ahora se considera que la captura del VIH-1 es independiente de CLR, gp120 y CD4 en las células dendríticas maduras.

La traducción posterior del precursor gp160 Env ocurre en el retículo endoplásmico, mientras que las poliproteínas Gag y Gag-Pol se sintetizan en ribosomas citoplasmáticos libres, y cada una se transporta de forma independiente a la membrana plasmática. Las poliproteínas Gag y Gag-Pol, en asociación con dímeros de ARN genómico, se condensan en la membrana plasmática para formar un "brote" denso en electrones que da lugar a una partícula inmadura esférica que contiene las glucoproteínas maduras TM y SU Env. El procesamiento proteolítico de las proteínas Gag y Pol por parte de la PR del VIH durante o inmediatamente después de la liberación de las partículas genera el núcleo cónico característico de los viriones maduros del VIH.

Después de que la fusión de membranas deposita el núcleo viral en el citoplasma, debe desplazarse hacia el poro nuclear para su eventual tránsito a través de la envoltura nuclear. Durante el desplazamiento de la partícula del núcleo hacia el núcleo, la superficie del núcleo, conocida como cápside, compuesta por una red ensamblada de proteína CA, interactúa con una serie de factores de la célula huésped que promueven o interfieren con el transporte y la estabilidad del núcleo. Un informe preliminar mostró que las cápsides se asocian con los microtúbulos y utilizan dineína para desplazarse hacia el núcleo.

Una característica definitoria de los retrovirus es la capacidad de convertir sus genomas de ARN monocatenario en ADN bicatenario durante las primeras etapas de la infección. La enzima que cataliza esta reacción es la RT, junto con su actividad asociada de ribonucleasa H (RNasa H). Las RT retrovirales tienen dos centros enzimáticos: una ADN polimerasa que puede copiar plantillas de ARN (para la síntesis de ADN de "cadena negativa") o plantillas de ADN y la ARNasa H para la degradación del ARN presente en intermediarios híbridos ADN-ARN.

La transcripción inversa del genoma de ARN retroviral a una copia de ADN de doble cadena se inicia después de la entrada viral en la célula diana y procede a través de una serie de pasos que se describen brevemente a continuación, La síntesis de ADN de cadena negativa se inicia a partir del 3'-OH del ARNt unido al PBS. La síntesis de ADN

luego procede una corta distancia hasta el extremo 5' del genoma. La ARNasa H digiere la porción de ARN del híbrido ARN-ADN recién formado, liberando el fragmento de ADN corto y monocatenario resultante conocido como ADN de cadena negativa de terminación fuerte.

Las mutaciones que bloquean la integración del ADN retroviral se informaron por primera vez en sistemas retrovirales aviares y murinos, lo que llevó al descubrimiento de la enzima viral esencial Integrasa generada por la escisión mediada por porción C-terminal de la poliproteína Gag-Pol. Los pasos en el proceso de integración se dilucidaron originalmente en estudios que utilizaron estos hallazgos también se aplican al VIH por lo tanto se descubrió la integración del contenido genético por medio de varios mecanismos regulados por una sola proteína.

Muchas de las mutaciones en la integrasa del VIH-1 que confieren resistencia a los fármacos que tienen como objetivo la integración se asignan a residuos que no se conservan entre las enzimas del VIH-1. Estas consideraciones llevaron a los esfuerzos para resolver la estructura del intasoma del VIH-1 mediante métodos crioEM. Estos estudios hicieron uso del hallazgo de que la fusión de la proteína de unión al ADN con el extremo N de la integrasa del VIH-1 aumentaba la actividad y la solubilidad enzimática, superando la propensión de la infectividad.

La regulación de la expresión génica viral es limitante de la velocidad en el ciclo de replicación. Ocurre a nivel transcripcional y postranscripcional y utiliza mecanismos virales únicos y celulares comunes. Dos proteínas virales desempeñan un papel en la expresión génica del VIH, Tat y Rev, y ambas son proteínas de unión al ARN. Después de la integración viral, el promotor del VIH, ubicado dentro del LTR 5', se empaqueta en la cromatina del huésped y se comporta de muchas maneras como un promotor humano altamente dependiente de la señal.

Una vez que el VIH-1/2 atraviesa la piel y/o mucosas las primeras células blancas que encuentran son las células dendríticas de la mucosa epitelial que transportan el virus a la

región ganglionar linfoide más próximas. En el ganglio de produce como mecanismo defensivo, un reclutamiento de células T CD4 activadas, que simultáneamente y potencialmente son blancos del virus favoreciendo en forma local la diseminación viral.

También en la superficie de las células dendríticas foliculares del ganglio están atrapados los viriones infectantes, constituyendo una fuente de virus infecciosos listos para infectar a las células susceptibles circundantes. Luego surgen una serie de eventos virológicos e inmunológicos que reflejan la extensión de la diseminación viral, el periodo de la infección primaria abarca de 4 a 8 semanas y en él se distinguen 2 etapas esto es el inicio de las manifestaciones clínicas del VIH dentro del organismo del Huésped.

Después de la seroconversión comienza el periodo de latencia clínica, también denominada periodo asintomático que antecede al inicio de la enfermedad y puede varias entre 1 a 15 o más años, durante este periodo el sujeto infectado permanece libre de síntomas y signos marcadores de infección activa sin embargo el curso de la infección prosigue inadvertidamente y se suceden una serie de fenómenos virológicos e inmunológicos con un gradual e inexorable deterioro del sistema inmunológico.

La adquisición de la infección por VIH-1 se acompaña de síntomas relativamente inespecíficos de una enfermedad viral aguda en aproximadamente el 50% al 70% de los individuos infectados. Los síntomas, que suelen comenzar 2 semanas después de la exposición, incluyen con frecuencia fiebre, faringitis, dolor de cabeza, artralgias, mialgias, malestar y pérdida de peso. Una erupción maculopapular no pruriginosa en la cara y el tronco se produce en hasta el 70% de los casos.

Tras la resolución de la infección primaria y el establecimiento de un estado virológico cuasi estable, se produce un período prolongado de infección crónica asintomática. Aunque la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante gran parte de esta fase, la replicación viral en curso y la depleción de linfocitos CD4 hacen que el término latencia clínica sea inadecuado. La pérdida de células T CD4 se produce a una tasa promedio de 30 a 60 células/mm3/año, aunque los recuentos de células CD4 pueden

permanecer estables durante varios años antes de un período de rápido declive esto da paso a las manifestaciones de la infección crónica del VIH.

En esta etapa de la enfermedad inician las manifestaciones sistémicas en el paciente infectado, el deterioro clínico es proporcional a las elevadas reacciones inflamatorias que el propio sistema inmunológico trata de lidiar, dependiendo de la carga viral los órganos se pueden ver afectados de manera proporcional al desgaste metabólico que sufre el cuerpo, A medida que avanza la enfermedad, los sudores nocturnos y la pérdida de peso se vuelven más comunes. Una variedad de manifestaciones sistémicas de la infección por VIH-1 que afectan a casi todos los sistemas orgánicos pueden ocurrir durante la fase crónica de la enfermedad. La remisión en respuesta a la terapia antirretroviral sugiere un papel directo del VIH-1 en la patogénesis de estos trastornos.

Entendemos por infección oportunista aquella producida por gérmenes que invaden a un huésped que presenta un descenso de la capacidad inmunitaria, hecho que ocurre en los niños infectados por el VIH que son los pacientes que tiene un mayor riesgo de presentar dichas manifestaciones clínicas esto abarca infecciones por tuberculosis, infecciones micóticas, infecciones parasitarias e infecciones virales, esta amalgama de enfermedades indican que el paciente está en una severa inmunodeficiencia y que necesita tratamiento antirretroviral urgente.

Los medicamentos contra el VIH impiden que el virus se reproduzca se replique lo que reduce la concentración del VIH en el cuerpo llamada la carga viral. Al tener menos concentración del VIH en el cuerpo, el sistema inmunitario tiene más posibilidad de recuperarse y de producir más linfocitos CD4. Aun cuando quede todavía algo del VIH en el cuerpo, el sistema inmunitario está lo suficientemente fuerte como para combatir las infecciones y ciertos tipos de cáncer relacionados con el VIH.
Al disminuir la concentración del VIH en el cuerpo, los medicamentos contra el VIH también reducen el riesgo de transmisión de ese virus. La meta principal del tratamiento contra el VIH es reducir la carga viral a una concentración indetectable. Una carga viral

indetectable significa que la concentración del VIH en la sangre es demasiado baja como para que pueda ser detectada con una prueba de la carga viral.

La expectativa actual de vida de un paciente con VIH puede ser similar a la de un paciente que logra vencer el cáncer, gracias a los avances en conocimiento sobre el manejo de la epidemia y que en los últimos años el incremento de nuevos fármacos antirretrovirales permite tener un mayor repertorio de opciones terapéuticas para el paciente. Lamentablemente por multiples factores genéticos del virus, huésped, el incremento de cepas virales resistentes al tratamiento y toxicidad de los fármacos obligan a mantener una investigación férrea para lograr mantener controlada la pandemia del VIH, por tal motivo la FDA mantiene un estricto control sobre los nuevos fármacos que se podrían utilizar en un futuro próximo como el caso del nuevo fármaco aprobado llamado Lenacapavir

Los inhibidores de la cápside son una clase de medicamentos que interfieren en los procesos que se realizan en la cápside del VIH, una envoltura de proteína que protege el material genético y las enzimas del VIH necesarios para su multiplicación. Pueden alterar los procesos en la cápside del VIH durante varias etapas del ciclo de vida del virus por lo tanto se volvió la mejor opción terapéutica para tratamiento de rescate en paicentes multidrogorresistentes en la actualidad.

Este antirretroviral es un inhibidor de la cápside vírica, que actúa impidiendo la replicación del virus del VIH, tanto en etapas tempranas como tardías de su ciclo de vida. El lenacapavir se encuentra disponible en forma de comprimidos y en una formulación inyectable de liberación prolongada. Al inicio del tratamiento, el lenacapavir se administra por vía oral a una dosis de 600 mg/día durante los dos primeros días de tratamiento y 300 mg el octavo día de tratamiento. A los 15 días, se debe administrar una inyección subcutánea de 927 mg. A partir de la fecha de esta inyección se administra una dosis de mantenimiento de 927 mg cada 6 meses esto promete

8. CONCLUSIONES.

1. La descripción del protocolo farmacológico para el manejo del Virus de Inmunodeficiencia Humana en pacientes con falla virológica e infecciones oportunistas se basó fundamentalmente en las familias de antirretrovirales existentes en Guatemala y en los esquemas de primera línea utilizados por parte de las Unidades de Atención Integral logrando así resumir de manera clara y concisa la composición de las triples terapias utilizadas para combatir la infección por VIH.

2. La falla virológica es la manifestación real de que a pesar de tener un tratamiento antirretroviral el virus es capaz de combatir la intervención farmacológica en el huésped, la identificación de las pautas que llevan al fallo virológico se pueden dividir en teoría a las características genéticas propias del virus, características genéticas del huésped, tratamiento antirretroviral inadecuado, dosis del tratamiento inadecuadas, abandono del tratamiento por el paciente y rebotes virológicos.

3. Las características identificadas por medio de la información de la morfología, fisiopatología, genética y tropismo celular del Virus de Inmunodeficiencia Humana logran un mecanismo de acción completamente eficiente para evadir la respuesta inmunológica esto se logra gracias a la capacidad del virus de crear cadenas de ARN monocatenario a cadenas de ADN bicatenario por medio de la Transcriptasa inversa y crear cepas mutantes dentro del contenido celular del Linfocito CD4.

4. La causas principales que llevan al fallo inmunológico en el paciente por medio de la infección activa del Virus de Inmunodeficiencia Humana y el consiguiente deterioro del sistema inmunológico se logra por medio del daño a la maquinaria inmunológica al iniciar la identificación del reservorio celular adecuado para el virus y por ende la activación del virus por medio de la actividad inmunológica de los linfocitos CD4 que estimulan el proceso de reproducción viral dentro del núcleo celular y finaliza con la destrucción de la célula e inicia nuevamente el ciclo reproductivo del virus y esto se convierte en un círculo viciosos hasta lograr el deterioro completo del sistema inmunológico.

5. El Virus de Inmunodeficiencia Humana al momento de empezar su proceso reproductivo e iniciar la eliminación de los Linfocitos CD4 da oportunidad a que las enfermedades infecciosas oportunistas tengan la libertad de infectar al huésped gracias al deterioro del sistema inmunológico, esta sinergia infecciosa ocurre únicamente cuando el conteo de Linfocitos CD4 disminuyen menos de 200 copias originando así los procesos infecciosos de deterioro en el paciente esta es la relación que tienen ambos procesos fisiopatológicos.

9. RECOMENDACIONES.

1. Al personal medico de los hospitales nacionales que conozcan el tratamiento antirretroviral que se utiliza en Guatemala por medio de las Unidades de Atencion Integral para la atención de los pacientes VIH positivos.

2. Al los médicos de pregrado del Centro Universitario de San Marcos de la Universidad San Carlos de Guatemala para mantener informacion actualizada a cerca del Virus de inmunodeficiencia humana y sus características fisiopatológicas asi como sus respectivos tratamientos antirretrovirales actuales.

3. Al personal medico encargado de la atención de pacientes VIH positivos en las Unidades de Atencion Integral que eviten utilizar esquemas anirretrovirales no actualizados en pacientes VIH positivos con evidencia medica que son pacientes que presentan falla virológica y ser portadores de una posibles infección oportunista.

4. A los catedráticos del Centro Universitario de San Marcos de la Universidad San Carlos de Guatemala de los cursos de Microbiologia e Inmunologia humana, Farmacologia medica, Medicina interna y Pediatria que brinden información medica actualizada a cerca de la fisiopatología del Virus de Inmunodeficiencia Humana a la hora de impartir la clase correspondiente de dicha enfermedad.

5. A todo aquel individuo interesado en conocer a cerca del mundo del Virus de Inmunodeficiencia humana y su correspondiente tratamiento de investigar, actualizar y difundir de manera científica los avances médicos a cerca de esta enfermedad, las manifestaciones clínicas y los efectos devastadores en el paciente que este en una etapa de fallo virológico y que pasos debe de seguir todo medico para lograr eventualmente mejorar la calidad de vida de su paicente sero positivo.

10. CUADRO COMPARATIVO DE LA TESIS MODALIDAD MONOGRAFIA

FUENTE: Elaboracion Propia Marzo 2025

OBJETIVOS.	CONCLUSIONES.
• Describir un protocolo farmacológico para el manejo del Virus de Inmunodeficiencia Humana en pacientes con falla virológica e infecciones oportunistas.	• La descripción del protocolo farmacológico para el manejo del Virus de Inmunodeficiencia Humana en pacientes con falla virológica e infecciones oportunistas se basó fundamentalmente en las familias de antirretrovirales existentes en Guatemala y en los esquemas de primera línea utilizados por parte de las Unidades de Atención Integral logrando así resumir de manera clara y concisa la composición de las triples terapias utilizadas para combatir la infección por VIH.
• Identificar los procesos que conlleva al desarrollo de la falla virológica en pacientes con tratamiento antirretroviral.	• La falla virológica es la manifestación real de que a pesar de tener un tratamiento antirretroviral el virus es capaz de combatir la intervención farmacológica en el huésped, la identificación de las pautas que llevan al fallo virológico se pueden dividir en teoría a las características genéticas propias del virus, características genéticas del huésped, tratamiento antirretroviral inadecuado, dosis del tratamiento inadecuadas, abandono del tratamiento por el paciente y rebotes virológicos.
• Interpretar las características fisiopatológicas de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y los mecanismos que logran la evasión inmunológica.	• Las características identificadas por medio de la información de la morfología, fisiopatología, genética y tropismo celular del Virus de Inmunodeficiencia Humana logran un mecanismo de acción completamente eficiente para evadir la respuesta inmunológica esto se logra gracias a la capacidad del virus de crear cadenas de ARN monocatenario a

	cadenas de ADN bicatenario por medio de la Transcriptasa inversa y crear cepas mutantes dentro del contenido celular del Linfocito CD4.
• Determinar las causas principales que llevan al fallo inmunológico y el consecuente deterioro del sistema inmunológico.	• La causas principales que llevan al fallo inmunológico en el paciente por medio de la infección activa del Virus de Inmunodeficiencia Humana y el consiguiente deterioro del sistema inmunológico se logra por medio del daño a la maquinaria inmunológica al iniciar la identificación del reservorio celular adecuado para el virus y por ende la activación del virus por medio de la actividad inmunológica de los linfocitos CD4 que estimulan el proceso de reproducción viral dentro del núcleo celular y finaliza con la destrucción de la célula e inicia nuevamente el ciclo reproductivo del virus y esto se convierte en un círculo viciosos hasta lograr el deterioro completo del sistema inmunológico.
• Conocer la relación del virus de inmunodeficiencia humana y las infecciones oportunistas en el organismo.	• El Virus de Inmunodeficiencia Humana al momento de empezar su proceso reproductivo e iniciar la eliminación de los Linfocitos CD4 da oportunidad a que las enfermedades infecciosas oportunistas tengan la libertad de infectar al huésped gracias al deterioro del sistema inmunológico, esta sinergia infecciosa ocurre únicamente cuando el conteo de Linfocitos CD4 disminuyen menos de 200 copias originando así los procesos infecciosos de deterioro en el paciente esta es la relación que tienen ambos procesos fisiopatológicos.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Cuadro 1: Cronograma de actividades de la monografía medica de tesis.

	2,024												2,025	
ACTIVIDADES	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO
Elección del tema	x													
Búsqueda del asesor	x													
Elaboración de punto de Tesis.		x												
Aceptación de estudio por asesor		x												
Solicitud a la COTRAG			X											
Elaboración de enmiendas			X											
Aprobación del plan			X											
Asignación del revisor				x										
Presentación a la COTRAG					X									
Solicitud de Seminario I						X	X							
Seminario I								X						
Elaboración del cuerpo de la Monografía.									X					
Revisión del informe final de Monografía										X				
Solicitud de seminario II											X	X		
Entrega del informe final													X	X

Fuente: Elaboración Propia 2025.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Howley PM, Knipe DM. Fields. Virologia. Volumen I. Virus emergentes. 7a ed. la Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2021.

2. Howley PM, Knipe DM, Whelan S, Freed EO, Cohen JL. Fields. Virología. Volumen III. Virus de ARN. 7a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Lippincott Williams and Wilkins; 2023.

3. Howley PM, Knipe DM, Cohen JL, Damania BA. Fields. Virologia. Volumen II. Virus de ADN. 7a ed. La Villa y Corte de Madrid, España: Ovid Technologies; 2021.

4. Harrison M. Infections. Oxford University Press; 2021.

5. Goldman L, Ausiello DA, Schafer AI, editores. Cecil y Goldman. Tratado de Medicina Interna + Expertconsult. 25a ed. Elsevier; 2020.

6. Barnett BJ, Armitige L, Vigil KJ. Opportunistic Infections. Oxford University Press; 2022.

7. Prasad VR, Kalpana GV, editores. HIV Protocols. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: Humana Press; 2021.

8. Hope TJ, Stevenson M, Richman D, editores. Encyclopedia of AIDS. New York, NY: Springer New York; 2021.

9. Holden S, Actionaid A. AIDS on the agenda: Adapting development and humanitarian programmes to meet the challenge of HIV/AIDS. Franklin Classics Trade Press; 2020.

10. Segal BH, editor. Management of infections in the immunocompromised host. 1a ed. Cham, Suiza: Springer International Publishing; 2020.

11. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. Mandell, Douglas Y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios Y Práctica. 9a ed. Elsevier; 2020.

12. Infectologia: bases epidemiológicas e clínicas. Editora Científica Digital; 2021.

13. Nascimento RM do. Infectologia e medicina tropical. Atena Editora; 2021.
14. Pan American Health Organization. Tuberculosis En Las Americas: Informe Regional 2020. Pan American Health Organization; 2021.

15. Garcia JL. Tuberculosis Pulmonar: Importancia Mundial. North Charleston, SC, Estados Unidos de América: Createspace Independent Publishing Platform; 2020.

16. Orozco Andrade I. Tuberculosis: Edicion Especial. Tomo I. Independently Published; 2023.

17. Harrison TR. Principios de medicina interna. McGraw-Hill Companies; 2021.

18. Rodrigues Da Silva Neto B. Micologia medica - Volume 1. Edizioni Sapienza; 2023.

19. Mahmud R, Lim YAL, Amir A. Medical parasitology: A textbook. 1a ed. Basilea, Suiza: Springer International Publishing; 2021.

20. Mehlhorn H, editor. Encyclopedia of parasitology / encyclopedia of parasitology. 4a ed. Berlín, Alemania: Springer Berlin; 2020.

21. Golan DE. Principios de Farmacologia. Bases Fisiopatologicas del Tratamiento Farmacologico. 4a ed. Baltimore, MD, Estados Unidos de América: Wolters Kluwer Health; 2020.

22. Directrices para el tratamiento de la infección avanzada por el VIH y el inicio rápido del tratamiento antirretroviral. Organización Panamericana de la Salud; 2021.

23. Majid A, Gilliam BL. Future antiretrovirals, immune-based strategies, and therapeutic vaccines. Oxford University Press; 2021.

24. Young B. Classes of Antiretrovirals. Oxford University Press; 2021.

25. Fisher, R. G., Boyce, T. G., & Correa, A. G. (2018). *Moffet. Infectologia pediatrica: Enfoque orientado a problemas* (5a ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

26. Fouracre, M. (2021). *Information for pregnant women who have HIV: Pregnancy, childbirth, breastfeeding and HIV: Way to give birth when HIV positive*. Independently Published.

27. Chenneville, T. (Ed.). (2021). a clinical guide to pediatric HIV: Bridging the gaps between research and practice. Springer Ingternational Publishing.

28. Health Resources and Service Admin. (2022). Use of Zidovudine (zdv) to reduce perinatal HIV transmission in Hrsa-funded programs (clasic reprint). Forgotten Books.

29. Guía de Antimicrobianos, Antivirales, Antiparasitarios, Antimicoticos, E Inmunomoduladores / Patricia Saltigeral Simental, coaut - 12ª ed - Mexico: trillas 2021.

30. Guía de uso de los Antirretrovirales en personas con VIH y su aplicación profiláctica. Dirección general de regulación, vigilancia y control de salud Departamento de regulación de los programas de atención a las personas. Programa Nacional de Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA. Guatemala 2021.