

**UNIVERSIDAD DEL SURESTE  
CAMPUS TUXTLA GUTIÉRREZ**

**SEXUALIDAD HUMANA  
SEGUNDA UNIDAD**

**TEMA:**

**INFECCION POR EL VIH**

**DOCENTE:**

**DR. Ricardo Acuña Del Saz**

**ALUMNO:**

**Ángel Gerardo Valdez Cuxim**

**MEDICINA HUMANA  
TERCER SEMESTRE**

## **INFECCION POR EL VIH**

### **TAXONOMIA**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus perteneciente a la familia Retroviridae, subfamilia Lentivirinae. En 1981 se comunicaron los primeros casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (previamente denominado *P. carini*) y de sarcoma de Kaposi en homosexuales de Nueva York y Los Ángeles, y fue definitivamente en 1984 cuando se demostró que el VIH era el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

### **ESTRUCTURA VIRAL**

El virión del VIH es una partícula esférica, que contiene en su interior una cadena de ARN junto con la maquinaria enzimática (transcriptasa inversa e integrasa, que es lo mismo que la transcriptasa reversa) que le permite su paso a ADN en el citoplasma de la célula huésped, y la posterior integración de este material en el genoma de dicha célula. Las transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa están codificadas en el gen pol.

### **TRANSMISION**

Existen sólo tres mecanismos de transmisión de la infección por VIH: la transmisión sexual, parental y vertical o peri natal.

### **TRANSMISION SEXUAL**

Las relaciones heterosexuales sin protección con una persona infectada por el VIH constituyen la vía más frecuente de transmisión en todo el mundo. La práctica sexual más eficiente para la infección es el coito anal receptivo (riesgo estimado del 0,1-396), seguido del coito vaginal receptivo, el coito vaginal insertivo, el coito anal insertivo y el sexo oral receptivo. La coinfección por otras enfermedades de transmisión sexual (especialmente si son ulcerovesiculosas), la carga viral elevada, el coito durante la menstruación y la ausencia de circuncisión en el varón son circunstancias que aumentan el riesgo de transmisión.

## **TRANSMISION PARENTERAL**

El uso compartido de jeringas entre usuarios de drogas por vía de el virus puede emplear cualquiera de ellos de forma indistinta). Las parenteral (UDVP) supuso también un mecanismo de transmisión quimiocinas son los ligandos naturales de estos correceptores. Muy importante en los primeros años de la pandemia, si bien su importancia relativa ha disminuido gracias a la implantación de programas de control. El riesgo de transmisión postexposición ocupacional a material quirúrgico y agujas contaminadas se estima en el 0,396.

## **TRANSMISION VERTICAL**

La transmisión se puede producir durante el embarazo (con más probabilidad en el tercer trimestre), en el momento del parto y mediante la lactancia materna. La infección neonatal en ausencia de tratamiento antirretroviral se produce en el 20-3096 de los casos. Sin embargo, el tratamiento de la embarazada con triple terapia durante la gestación y con zidovudina (AZT) durante el parto, la realización de cesárea en aquellas pacientes en las que no esté controlada la carga viral en el momento del parto, y el tratamiento del recién nacido con AZT en las primeras semanas, han conseguido en los últimos años que la transmisión maternofetal sea inferior al 1 %.

## **CELULAS DIANA DEL VIH**

Una vez producida la infección por las vías previamente citadas, tiene lugar la invasión de las llamadas “células diana del VIH “ que son aquellas que exhiben en su superficie estructuras proteicas (el receptor CD4) a las que se une la proteína gp 120 de la membrana externa del virus. Este reconocimiento induce un cambio conformacional que permite que el virus penetre en el interior de la célula huésped mediante un proceso de absorción, fusión e internalización.

Hay dos tipos de células que tienen esas proteínas en su superficie: los linfocitos T-CD4+ (linfocitos helper o de ayuda) y las células del sistema monocítico-macrofágico (monocitos, macrófagos y células derivadas, como las células dendríticas, las de Langerhans, las de Kupffer del hígado o la microglía del SNC).

## **DIAGNOSTICO**

### **PRUEBAS SEROLOGICAS**

El cultivo en líneas celulares del VIH requiere unas medidas de seguridad que lo hacen inviable como técnica de diagnóstico rutinario. Habitualmente el diagnóstico de la infección se establece mediante la detección de anticuerpos frente al VIH (serología). Para ello se emplean dos técnicas: ELISA (Enzyme Unked Inmunoabsorvent Assay) y Western-Blot. La primera detecta anticuerpos frente a múltiples antígenos del VIH. Por tanto, es una técnica muy sensible (sensibilidad mayor al 99,596), pero poco específica, de ahí que sea la que se emplea inicialmente como cribado. En el caso de que el ELISA sea positivo en dos determinaciones consecutivas, el resultado se debe confirmar con una prueba más específica. El Western-Blot detecta anticuerpos dirigidos exclusivamente frente a tres proteínas del VIH (gp41, gp120, p24) apareciendo en formas de bandas con el peso molecular correspondiente a los productos genéticos del VIH.

### **TECNICAS DE DIAGNOSTICO DIRECTO**

Existen varias pruebas de laboratorio que permiten realizar la detección directa del VIH o de alguno de sus componentes

**Antigenemia:** análisis de captación del antígeno p24. Se ha visto. Remplazada en gran parte por otras técnicas de desarrollo más reciente.

**Detección de ácidos nucleicos:** se basan en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y presentan la ventaja de ofrecer un resultado cuantitativo (carga viral en copias de ARN por ml) además de cualitativo.

## **HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION DE VIH**

### **RECUESTO DE LINFOCITOS T-CD4**

Cuando un sujeto se infecta por el VIH se produce un descenso inicial del número de linfocitos T-CD4+ coincidiendo con la fase de primoinfección (entre dos y cuatro semanas después de la infección), que podrá ser sintomática o no. Después se produce una recuperación parcial, que desciende lentamente durante la fase asintomática (duración mediana de 7-10 años) y de modo más rápido, en la fase final, con una situación de inmunodeficiencia marcada por debajo de 500 linfocitos

T-CD4+/ $\mu$ l y graves enfermedades oportunistas por debajo de 200 linfocitos T-CD4+/ $\mu$ l.

### **CARGA VIRAL DEL VIH**

Inicialmente se produce una gran replicación del virus con un pico de carga viral (superior a 10<sup>6</sup> copias/ml) que coincide con la clínica de la primoinfección. En este momento se produce la activación del sistema inmunológico del sujeto infectado (se expresa, entre otras cosas, por hipergammaglobulinemia), que actúa principalmente reteniendo al virus en los ganglios linfáticos (especialmente mediante las células dendríticas foliculares), de modo que disminuye la carga viral

### **CLASIFICACION DE LA INFECCION VIH**

Los CDC (Centers for Disease Control) establecieron en 1987 unos criterios de clasificación, tanto clínica como inmunológica, de la infección por el VIH, que fueron posteriormente revisados en 1993.

#### **CLASIFICACION CLINICA**

Categoría A: incluye la primoinfección clínica (o síndrome retroviral agudo), la fase asintomática y la linfadenopatía generalizada persistente.

Categoría B: incluye las patologías no incluidas en las categorías A y C, es decir, aquellas que se manifiestan al principio de la fase avanzada, cuando el deterioro inmunológico todavía no es muy grave.

Categoría C: incluye las enfermedades oportunistas típicas de las fases más avanzadas de la enfermedad. La revisión de 1993 incluyó tres nuevas entidades: tuberculosis pulmonar, neumonía de repetición y carcinoma de cérvix invasivo.

#### **CLASIFICACION INMUNOLOGICA**

Categoría 1: paciente con  $< 500$  linfocitos T-CD4+/ $\mu$ l (o mayor de 28% del recuento linfocitario total).

Categoría 2: paciente con 200-499 linfocitos T-CD4+/ $\mu$ l (o 14-28% del recuento linfocitario total).

Categoría 3: paciente con  $< 200$  linfocitos T-CD4+/ $\mu$ l (o inferior al 14% del recuento linfocitario total)

## **PRIMOINFECCION CLINICA (SINDROME RETROVIRAL AGUDO)**

La primoinfección por VIH cursa de modo sintomático en tan sólo el 30- 50% de los pacientes. Se manifiesta entre dos y cuatro semanas después de la infección, coincidiendo con el pico inicial de carga viral y el descenso transitorio de los linfocitos T-CD4+. Hay diversos cuadros clínicos que pueden producirse en este momento, si bien el más característico remeda un síndrome mononucleósico (fiebre, cefalea, faringitis, astenia, artromialgias y linfadenopatías)

## **LINFADENOPATIA GENERALIZADA PERSISTENTE**

Este cuadro, incluido en la categoría A de los CDC, se define por la presencia de ganglios linfáticos mayores de 1 cm en dos o más localizaciones extrainguinales, durante más de tres meses, sin causa aparente.

## **INFECCIONES OPORTUNISTAS**

### **INFECCIONES FUNGICAS**

**Cándida.** La candidiasis es la infección fúngica más frecuente del paciente con infección VIH. Afecta a las mucosas, siendo excepcional el cuadro de candidemia y se trata de una de las infecciones precoces del paciente con VIH, en forma de lesiones de la mucosa oral (muguet), faríngea y vaginal (lesiones sobreelevadas y blanquecinas que se separan con facilidad con una espátula)

**Cryptococcus neoformans.** Es la causa más frecuente de meningitis en pacientes con SIDA. Se adquiere por inhalación de las levaduras, particularmente tras la exposición a los excrementos de palomas. Afecta a sujetos con menos de 100 linfocitos T-CD4+/ $\mu$ l. Produce un cuadro de meningitis subaguda con las características propias en el LCR (pleocitosis de predominio linfocitario, marcada hipoglucorraquia e hiperproteorraquia).

**Pneumocystis jiroveci** (previamente denominado *P. carinii*). Las últimas clasificaciones taxonómicas lo sitúan entre los hongos. Es un microorganismo ubicuo, está infectada la gran mayoría de la población, pero característicamente sólo produce patología en sujetos con menos de 200 linfocitos T-CD4+/ $\mu$ l. El cuadro clínico típico es el de una neumonía de evolución subaguda, con hipoxemia progresiva y escasa tos sin expectoración.

## INFECCIONES POR PARASITOS

**Toxoplasma gondii.** Es la causa más frecuente de convulsiones tras la encefalopatía por VIH y constituye la infección secundaria. Del SNC más habitual en los pacientes con SIDA. Es un parásito cuyo huésped habitual es el gato. Se transmite al ser humano mediante contacto con este felino o ingiriendo carne poco cocinada. Suele producir clínica en el paciente con menos de 100 linfocitos T-CD4+/ $\mu$ l.

**Parásitos intestinales:** Cryptosporidium, Isospora belli, microsporidios (la principal especie patógena es Enterocytozoon bienersi) y Cyclospora. Causan cuadros de diarrea prolongada de carácter inespecífico en pacientes con inmunodeficiencia avanzada.

## INFECCIONES BACTERIANAS

**Bacterias causantes de diarrea** (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile). El diagnóstico en los tres primeros casos necesita del coprocultivo, mientras que para diagnosticar un cuadro diarreico producido por C. difficile, basta con encontrar la toxina de este en las heces. Ante una diarrea en un paciente VIH se debe pensar también, como agentes etiológicos alternativos, en Giardia lamblia, Isospora belli y Cryptosporidium; la primera se diagnostica demostrando la presencia del protozoo en las heces o en el aspirado duodenal; en los otros dos casos es necesario encontrar los quistes producidos por dichos agentes.

**Mycobacterium avium complex.** Es la micobacteria atípica más importante, que produce infección en fases muy avanzadas de la enfermedad (menos de 50 linfocitos T-CD4+/ $\mu$ l). Se manifiesta habitualmente como una infección diseminada, con fiebre, diaforesis, pérdida ponderal y, ocasionalmente, dolor abdominal y diarrea.

**Rhodococcus equi.** Es un cocobacilo grampositivo que puede producir cuadros de neumonía necrotizante, particularmente en sujetos en contacto con el ganado equino. Para el tratamiento se recurre a la eritromicina, en ocasiones asociada a rifampicina y vancomicina.

## **INFECCIONES POR VIRUS**

**Citomegalovirus (CMV).** Produce clínica en fases avanzadas de la enfermedad (normalmente menos de 75-50 linfocitos T-CD4+/ $\mu$ l). Puede cursar como adrenalitis, colitis, esofagitis (úlceras grandes y únicas), meningoencefalitis o, lo que es más característico, retinitis.

**Virus herpes simple (VHS).** Produce infección recurrente orolabial, genital y perianal. También produce esofagitis, con úlceras pequeñas y múltiples. El tratamiento de elección es el Aciclovir.

**Virus de Epstein-Barr (VEB).** Se implica etiológicamente en el linfoma tipo Burkitt, en el linfoma cerebral primario y en la neumonía intersticial linfocítica (propia de pacientes pediátricos), así como en la leucoplasia oral vellosa (lesiones nacaradas en los bordes de la lengua con escasa significación clínica, que supone un evento B de la clasificación clínica de los CDC).

**Virus herpes humano tipo 8 (VHH-8).** Se ha implicado en la etiología del sarcoma de Kaposi y en el linfoma primario de cavidades o de serosas.

## **AFECTACION NEUROLOGICA**

Además de las infecciones oportunistas y de las neoplasias con afectación mayor en pacientes VIH positivos que en la población general, fundación del SNC, el propio VIH es responsable de diversas manifestaciones mentalmente en varones homosexuales. Neurológicas que no necesariamente se correlaciona con el grado de inmunosupresión. De hecho, supone la causa más frecuente de clínica neurológica (convulsiones) en pacientes infectados.

**Encefalopatía por VIH o complejo demencia-SIDA.** Se trata de un cuadro de encefalitis subaguda o demencia de tipo subcortical; el líquido cefalorraquídeo puede mostrar aumento de células y proteínas, y en las imágenes de la RMN aparecen datos inespecíficos (nódulos hipertensos y atrofia cortical).

**Meningoencefalitis aséptica,** como parte del síndrome retroviral agudo durante la primoinfección.

**Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica,** con un curso recurrente.



Polineuropatía sensitiva distal, simétrica y de predominio sensitivo, en ocasiones asociada al tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

Miopatía, típica de pacientes sometidos a tratamiento con AZT.

## **NEOPLASIAS ASOCIADAS A LA INFECCION POR VIH**

### **NEOPLASIAS DE ORGANO SOLIDO**

Los carcinomas de cérvix y ano son especialmente frecuentes en pacientes con infección VIH, en ambos casos relacionados con la infección por el virus del papiloma humano (VPH). También presentan una mayor incidencia de melanoma cutáneo.

### **LINFOMAS**

Suelen ser de alto grado e inmunofenotipo B, como el linfoma inmunoblástico, el linfoma tipo Burkitt o el linfoma cerebral primario (todos ellos clasificados dentro de la categoría C de los CDC). En el linfoma cerebral primario aparece implicado el VEB, y es necesario realizar el diagnóstico diferencial con la toxoplasmosis cerebral (que en ocasiones exige una biopsia cerebral).

### **SARKOMA DE KAPOSI**

Constituye una neoplasia que presenta una incidencia enormemente mayor en pacientes VIH positivos que en la población general, fundamentalmente en varones homosexuales.

## **TRATAMIENTO**

### **PROFILAXIS Y VACUNACIONES**

Los pacientes con infección por VIH deben recibir la vacuna neumocócica, influenza anual, frente a hepatitis B y el resto de las vacunas recomendadas acorde a la edad. Pacientes con tuberculosis latente, deben recibir siempre tratamiento con isoniacida 300 mg más piridoxina durante 9 meses, para evitar la reactivación de la enfermedad.

## **FARMACOS RETROVIRALES**

En cuanto al tratamiento antirretroviral específico para el VIH, actualmente hay cinco grupos de fármacos diferentes.

### **INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (ITRAN)**

Se unen como una base más a la cadena del ADN que se está formando a partir del ARN viral, interrumpiendo su síntesis. Requieren de un proceso previo de fosforilización en el interior de la célula. Todos los fármacos pertenecientes a este grupo comparten, en mayor o menor medida, un mecanismo común de toxicidad mitocondrial y son los principales responsables de los fenómenos de lipodistrofia en tratamientos prolongados.

**Zidovudina (AZT).** Fue el primer fármaco antirretroviral autorizado. Sus principales efectos adversos son la mielotoxicidad (anemia), miopatía mitocondrial y lipodistrofia.

**Didanosina (ddl).** Sus efectos secundarios principales son la pancreatitis y la neuropatía periférica (efecto secundario más frecuente). Es el fármaco antirretroviral con mayor riesgo de acidosis láctica. Actualmente en desuso.

**Zalcitabina (ddC).** Produce neuropatía periférica y pancreatitis (menos que el ddl) y mielotoxicidad (menos que el AZT). También en desuso en la actualidad.

**Tenofovir (TDF).** Es un análogo de nucleótido, aunque estructuralmente emparentado con el resto del grupo. Muy bien tolerado, a largo plazo puede producir nefrotoxicidad y disminución de la densidad mineral ósea.

### **INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA NO ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (ITRN N)**

Inhiben la actividad de la enzima por un mecanismo no competitivo, diferente del de los anteriores (cambio conformacional). No requieren del paso previo de fosforilización intracelular.

**Nevirapina (NVP).** Puede producir fenómenos de hipersensibilidad, con aparición de exantema y alteraciones del perfil hepático (en ocasiones en forma de hepatitis grave).

**Efavirenz (EFV).** Produce sensación intensa de mareo al inicio del tratamiento, y sueños vívidos. Contraindicado durante la gestación (categoría D de la FDA).  
**Etravirina (ETV).** Recientemente introducido en la práctica clínica, puede ser eficaz en pacientes con resistencias a los dos fármacos anteriores.

### **INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)**

Actúan inhibiendo la proteasa, enzima encargada de seccionar las proteínas sintetizadas a partir del material genético del virus para que se puedan ensamblar y conformar así las diferentes cubiertas del virión. Todos ellos se metabolizan a través del citocromo P450, circunstancia que obliga a vigilar las potenciales interacciones farmacológicas, particularmente con la rifampicina empleada en la profilaxis de la tuberculosis.

**Saquinavir (SQV).** Fue el primer inhibidor de la proteasa comercializado. Mala biodisponibilidad oral. Actualmente en desuso.

**Nelfinavir (NFV).** El principal efecto secundario es la diarrea.

**Indinavir (IDV).** Su principal efecto secundario es la nefrolitiasis. Se puede administrar de forma no potenciada (sin dosis bajas de RTV). Actualmente en desuso.

**Fosamprenavir (fAPV).** Es el más seguro en pacientes con hepatopatía crónica. Puede producir exantema.

**Lopinavir (LPV).** Puede producir diarrea. Es el único inhibidor de la proteasa que se comercializa coformulado con ritonavir a dosis bajas en un único comprimido (LPV/r).

### **INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (II)**

Inhiben la integrasa, una enzima necesaria para la integración del genoma viral en el de la célula huésped. Raltegravir (RAL). Muy bien tolerado y eficaz en pacientes que han desarrollado resistencia a otras familias de antirretrovirales. Tiene baja barrera genética (desarrollo fácil de mutaciones de resistencia). Pocas interacciones farmacológicas desfavorables.

**Evitegravir (EVG).** Parte de los nuevos esquemas de una tableta al día, sin embargo, requiere reforzamiento con cobicistat (potenciador farmacocinético) y no

debe usarse con rifampicina. Cobicistat no recomendado en personas con depuración de creatinina menor a 70 ml/min y contraindicado en personas con depuración de creatinina menor a 50 ml/min.

### **ANTAGONISTAS DEL CORRECEPTOR CCR5**

Su mecanismo de acción pasa por impedir el reconocimiento entre la glucoproteína gp 120 del VIH y el correceptor CCR5, evitando así la fusión del virus con la célula huésped. Para ser empleado previamente se debe demostrar el tropismo viral R5 (es decir, que el virus emplea exclusivamente dicho correceptor para su entrada en la célula, en lugar del CXCR4 o ambos).

**Maraviroc (MVC).** Es un fármaco bien tolerado y con pocas interacciones.

### **INDICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL**

El tratamiento antirretroviral está recomendado para todas las personas que viven con VIH, independientemente de la cuenta de células CD4 y de la presencia o no de síntomas. Lo anterior con el objetivo de reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y prevenir la transmisión del VIH.

### **FACTORES DE BUEN PRONÓSTICO AL INICIO DEL TARV**

Los pacientes que al momento del Dx tienen una cuenta alta de linfocitos CD4, presentan una baja probabilidad de muerte a corto plazo, además se ha demostrado que pacientes con  $CD4 > 350$  al momento del Dx y sin comorbilidades, presentan una supervivencia similar a los pacientes sin la infección por VIH.

Condiciones que indican la necesidad de retraso en el inicio del TARV.

1. Predicción del mal cumplimiento en la toma de los medicamentos.
2. Falta de aceptación y convencimiento de la persona sobre los beneficios del tratamiento.
3. Presencia de neuroinfección por criptococo o tuberculosis.

### **PAUTAS DEL TRATAMIENTO RETROVIRAL**

El tratamiento antirretroviral de inicio implica la administración combinada de tres fármacos. El objetivo del tratamiento es lograr la supresión virológica con el TAR. Debajo del límite de cuantificación 20, 40 o 50 copias.

El tratamiento inicial de elección para el tratamiento de la infección por VIH es a base de:

Tenofovir/Emtricitabina + Efavirenz

Abacavir/Lamivudina + Efavirenz

En caso de inconveniencia con el uso de efavirenz considerar alguno de los siguientes esquemas:

Tenofovir/Emtricitabina + Raltegravir

Abacavir/Lamivudina + Dolutegravir

Tenofovir/Emtricitabina + Darunavir/Ritonavir

La familia de los inhibidores de integrasa forma parte del tratamiento de primera línea en el primer mundo, debido a su potencia, su tolerabilidad y a su presentación en monodosis, lo cual mejora la adherencia al tratamiento y por lo tanto la supresión virológica.

Dentro de todas las combinaciones comerciales, se prefieren las que están en forma de monodosis, preservando su potencia. La combinación de FTC, TDF y EFV (Atripla) es el tratamiento de elección en nuestro país, debido a su amplia disponibilidad.

### **FALLA TERAPEUTICA**

La falla virológica se define como la presencia de 2 cargas virales consecutivas por encima de 200 copias/ ml a partir de 6 meses de iniciado el TAR. El nuevo esquema terapéutico debe incluir al menos dos, e idealmente tres agentes complementarios activos.

### **BIBLIOGRAFIA:**

García, J., Fernández, M., López, F., Ríos, J., Valente, B., Martínez, P., Aguiar, A., Ruiz, V., & Zúñiga, S... (2017). *Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*. En *Enfermedades infecciosas* (pp. 104-117). Madrid, España: grupo CTO.