

Sida: aspectos generales

JUAN CARLOS LÓPEZ CORRAL, M.^º DEL MAR PASTOR ARMENDARIZ
Y CRISTINA MINGUET ARENAS

Cátedra de Enfermería Médico-Quirúrgica
Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es la consecuencia de la infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) que origina con el paso del tiempo, un deterioro progresivo de la función inmunitaria que conduce al desarrollo de infecciones y neoplasias oportunistas responsables de la muerte del paciente.

Los primeros casos de SIDA fueron descritos, aunque no como tal síndrome en 1981 al comunicarse a los Centers for Disease Control (C.D.C.) de Atlanta, la presencia de un número reducido pero inusual de neumonías por *Pneumocystis Carinii* en varones jóvenes que realizaban prácticas homosexuales. Al mismo tiempo algunos individuos presentaban igualmente una forma agresiva generalizada y con afectación ganglionar y visceral de Sarcoma de Kaposi, tumor de todo inusual en personas jóvenes.

El análisis epidemiológico sugirió una etiología infecciosa, por los que el C.D.C. propuso una definición operativa con la exclusiva finalidad de unificar criterios para la recogida de datos.

Durante los primeros años desde su aparición, el SIDA era considerado como una enfermedad de los demás, una epidemia que arrasaba fundamentalmente con homosexuales y drogadictos. Su velocidad de extensión era muy rápida alcanzando incluso tasas de duplicación cada 10 meses. Pero de repente una ola de shock muy intensa recorrió los Estados Unidos. El conocido actor Rock Hudson murió de SIDA y la «peste» de los homosexuales trascendió a los titulares de las revistas. Se desató a continuación una angustia irracional, calificándose a esta enfermedad como la «peste del Siglo XX» atribuyéndosela por algunas connotaciones apocalípticas. Sin embargo, las

enfermedades infecciosas epidémicas han afectado siempre a la humanidad, aunque ya no estemos acostumbrados a ellas; para ello baste recordar que la epidemia de gripe de 1918-19 se cobró más de 20 millones de víctimas, cifra ampliamente superior a la de SIDA. No obstante el SIDA presenta una diferencia cualitativa esencial con la epidemia de gripe, que vendría dada porque la esperanza de curación y supervivencia en los pacientes con SIDA son poco alentadoras siendo la muerte por lo general, el resultado final en contraste con la enfermedad infecciosa antes comentada.

Este es el motivo por el que existe tanto temor en la actualidad. El hecho de que las relaciones sexuales se ensombrezcan para muchos jóvenes bajo la amenaza del SIDA, posee importantes connotaciones psicosociales ya que teniendo en cuenta todos los progresos de la medicina no se conoce hasta la fecha ninguna terapéutica curativa. El SIDA afecta sin distinción a todo tipo de personas sin discriminación de raza, país o condición social, por tanto la cooperación internacional es esencial para el control de este cuadro clínico que solo puede conseguirse con un esfuerzo conjunto.

CARACTERÍSTICA GENERALES DEL VIH

El virus responsable del SIDA fue aislado por primera vez en 1983 en el Instituto Pasteur de París. Al inicio de su descubrimiento recibió diferentes designaciones:

- Virus asociado a linfadenopatías (LAV)
- Virus linfotrópico T humano III (HTLV-III)
- Virus asociado al SIDA (ARV)

Se trata de un virus RNA perteneciente a la familia de los retrovirus que afecta tanto a los humanos como a diferentes familias animales. Dentro de los retrovirus cabe distinguir:

- a. - Retrovirus transformantes
 - Virus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-I)
 - Virus linfotrópico T humano tipo II (HTLV-II)
 - Virus C de los mamíferos
 - Virus c de las aves
 - Virus de la leucemia bovina (BLV)
 - Virus de la leucemia felina
- b. - Retrovirus citopáticos (Lentivirus)
 - Virus de la Inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1)
 - Virus de la inmunodeficiencia humana tipo II (VIH-2)
 - Virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV)

- Virus de la anemia infecciosa equina (EIAV)
- Virus visna
- Virus de la inmunodeficiencia felina

El material genético de los retrovirus está constituido por ácido ribonucleico (ARN) que debe de ser copiado en ácido dextrorribonucleico (ADN) para integrarse en el núcleo celular, siendo este proceso de conversión del ARN en ADN la característica que define a los retrovirus. Se trata del proceso inverso al de la transcripción habitual y es llevado a acabo por la acción secuencial de dos enzimas (ADN polimerasa y ribonucleasa) cuya unidad funcional se denomina «transcriptasa inversa».

Actualmente conocemos dos subtipos del VIH capaces de producir el SIDA y que se denomina VIH-1 y VIH-2. El VIH-2 se encuentra limitado esencialmente a Africa Occidental, y se caracteriza por presentar una importante analogía estructural con el virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV) siendo su poder patógeno muy inferior al VIH-1. El VIH-1 se encuentra diseminado por todos los continentes siendo el responsable de los casos descritos de SIDA a nivel mundial, de ahí que al referirnos al agente responsable del SIDA lo hagamos exclusivamente al VIH1

ESTRUCTURA DEL VIH

El VIH está constituido por una envoltura y una nucleocapside central (Core) en cuyo interior se localiza el material genético y los enzimas necesarios para el ciclo viral (fig. 1).

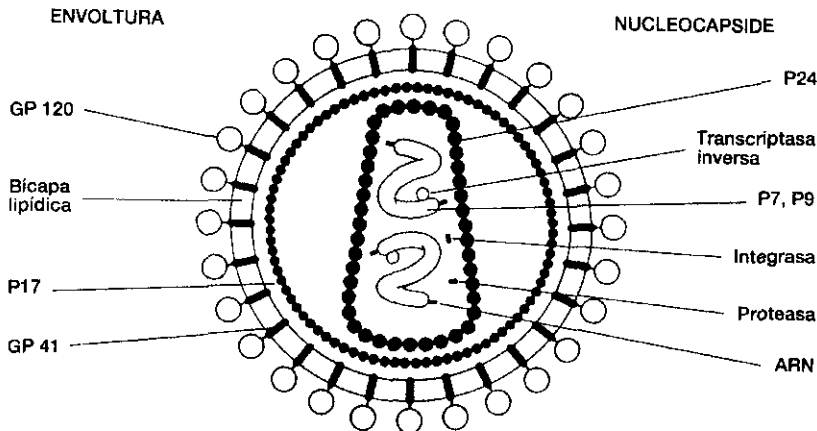


Figura 1. Estructura del virus de inmunodeficiencia humana.

La envoltura consta de una bicapa lipídica que contiene varias proteínas virales: la gp-120, gp-41, etc. La nucleocápside está formada por la proteína p24 y envuelve dos cadenas idénticas de RNA y las enzimas necesarias para la integración en el genoma del huésped (transcriptasa inversa, integrasa y proteasa).

Para que el VIH adquiera poder patógeno es necesario que desarrolle un ciclo biológico en la célula huésped y que a continuación se esquematiza en diferentes fases:

- Unión del VIH a la membrana celular
- Internalización de la nucleocápside vírica en el citoplasma de la célula
- Desprendimiento de la envoltura proteica
- Transcripción inversa
- Integración del provirus en el genoma celular
- Transcripción en RNA mensajero
- Síntesis de proteínas virales
- Ensamblaje de viriones
- Salida de la célula por gemación

El VIH infecta las células a través de la molécula CD4 situada en su superficie, por tanto, aquellas células que presenten esta molécula serán diana del virus, siendo las más importantes las que se ven en el siguiente esquema:

<i>Sangre</i>	<i>Cerebro</i>
<ul style="list-style-type: none">• Linfocitos T• Linfocitos B• Macrófagos• Promielocitos• Megacariocitos• Células dendríticas	<ul style="list-style-type: none">• Microglia• Astrocito• Célula endotelial• Oligodendrocitos
<i>Intestino</i>	<i>Otros</i>
<ul style="list-style-type: none">• Células epiteliales• Células cromafines	<ul style="list-style-type: none">• Próstata• Testículos• Cérvix• Glandulas salivares• Macrófagos pulmonares, etc
<i>Piel</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Células de Langerhans	

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS EN LA INFECCION POR EL VIH

La principal característica de la infección por el VIH consiste en una destrucción persistente y progresiva del sistema inmunitario, que se pone de manifiesto clínicamente bajo la forma de infecciones oportunistas y neoplasias que desarrollan los pacientes infectados.

Las células infectadas del virus pueden ser destruidas, tener dañada su función normal o constituir reservorios del virus. Como los linfocitos CD4 desempeña un papel esencial en la respuesta inmune (Fig. 2) y son las células principalmente infectadas, es lógico pensar, que el desarrollo de la infección vírica cursa con una grave deficiencia inmunológica que afecta tanto a la inmunidad celular como a la humoral.

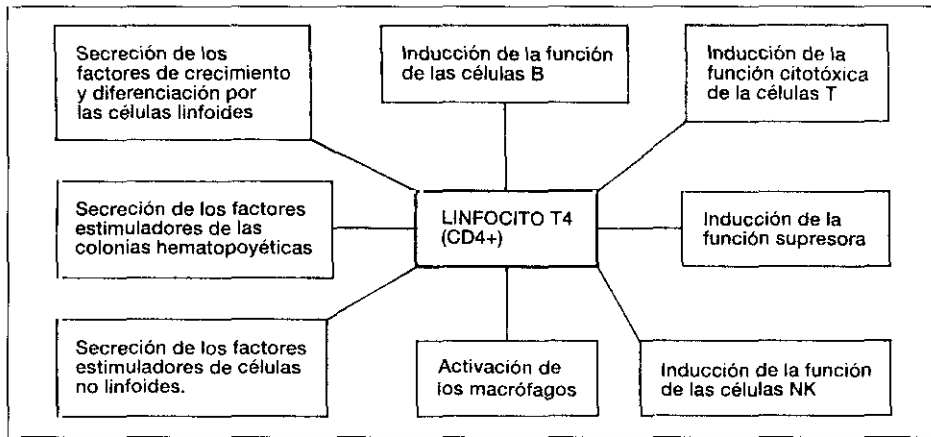


Figura 2. papel del linfocito CD4 + en la respuesta inmune.

Las alteraciones inmunológicas que se producen difieren en grado y frecuencia en los diferentes estadios clínicos de la infección, siendo mayores a medida que progresa el curso evolutivo de la infección. A continuación se resumen los trastornos inmunológicos más habituales:

a. - Alteraciones características:

- Depleción de la célula CD4.
- Descenso de la respuesta proliferativa.
- Deterioro de las reacciones de hipersensibilidad retardada.
- Descenso de la producción de gamma interferón en respuesta a antígenos.
 - Activación policlonal de los linfocitos B con aumento espontáneo de la proliferación y producción de las inmunoglobulinas.
 - Descenso de la respuesta humoral a la inmunización.

b. - Alteraciones comunmente encontradas:

- Linfopenia.
- Descenso de la respuesta proliferativa específica de las células B a mitógenos.
- Descenso de la respuesta proliferativa de la célula T a mitógenos y aloantígenos.
- Reducción en la producción de Interleuquina-2.
- Descenso de la citotoxicidad para las células infectadas por virus.
- Aumento de la formación de inmunocomplejos.
- Descenso de la actividad de la célula NK.
- Descenso de la quimiotaxis de los monocitos-macrófagos.
- Aumento de los niveles de alfa-interferón-ácido-lábil.

De todas estas alteraciones va a ser el descenso de linfocitos CD4 y el aumento de la antigenemia p24, los marcadores que tengan una mayor relación con la progresión de la infección a situaciones clínicas más graves.

EPIDEMIOLOGIA

Aunque el VIH se ha aislado en casi todos los fluidos corporales, las evidencias epidemiológicas reconocen unicamente tres mecanismos implicados en la transmisión del virus:

- El contacto sexual a través del semen y las secreciones vaginales
- Por vía sanguínea como ocurre entre los receptores de sangre y hemoderivados, así como en los usuarios de drogas por vía parenteral (ADVP).
- Transmisión vertical madre-hijo

No existe evidencia de transmisión por otros medios: alimentos, agua, insectos, convivencia con pacientes VIH + y SIDA, etc.

Las poblaciones de riesgo implicadas en el contagio del VIH, lo son por la realización de prácticas de riesgo que lleva a la infección entre las que tenemos:

- Homosexuales y bisexuales promiscuos
- ADVP
- Receptores de transfusiones sanguíneas
- Receptores de hemoderivados: plasma, suero, factor VIII, etc.
- Relaciones heterosexuales
- Hijos de madres de riesgo
- Personal sanitario profesionalmente expuesto (aunque la exposición puede ser alta el número de sanitarios que desarrollan Ac anti-VIH es muy bajo). En la Comunidad de Madrid se han notificado 2117 casos de contami-

nación accidental en personal sanitario hasta el 30 de Diciembre de 1996. De los casos notificados en 3 de ellos se ha producido seroconversión tras un seguimiento debidamente documentado.

El número total de casos acumulados de SIDA en España desde 1981 hasta el 31 de Marzo de 1997 es de 45132. Durante el primer trimestre de 1997 se han notificado en el Registro Nacional de SIDA 1914 casos nuevos, si bien, parte de ellos habían sido diagnosticados en sueros anteriores. El ritmo de notificaciones ha descendido un 8% respecto al mismo periodo de 1996, en el que se notificaron 2078 casos.

Los casos de SIDA pediátrico (menor de 13 años) se eleva al 1. 8% (816 casos).

De los 45132 casos diagnosticados en 24569 (54. 4%) ha sido notificado su fallecimiento.

Hasta la fecha se ha recibido información de 5301 casos diagnosticados durante 1996 y cuando se complete la notificación se espera que esta cifra se aproxime a los 6800 casos.

Si tenemos en cuenta la distribución por edad, sexo y poblaciones de riesgo:

- El 75. 7% está comprendido entre los 25 y 39 años
- El 78. 8% son varones
- El 65% son ADVP
- El 14% son homosexuales
- El 13% son heterosexuales

Según el Plan Nacional sobre SIDA, la incidencia anual se estima en 17 casos nuevos de SIDA por 100000 habitantes en España. La tasa más elevada en los últimos años se localiza en Madrid, Ceuta, Baleares, País Vasco y Cataluña.

Las enfermedades más frecuentes entre los adultos y los adolescentes durante 1995 son la Tuberculosis extrapulmonar (19. 3%), la neumonía por *Pneumocystis Carinii* (18. 8%) y la Tuberculosis Pulmonar aparecen en la tabla de la página siguiente.

MANIFESTACIONES CLINICAS DERIVADAS DE LA INFECCION POR EL VIH

La infección por el VIH, sigue por lo general un proceso evolutivo y dinámico, permaneciendo el paciente asintomático largos periodos de tiempo tras la infección aguda inicial. A medida que se deteriora el sistema inmunitario van apareciendo los primeros signos y síntomas que habitualmente son de

SIDA en España: casos por año de diagnóstico
Registro Nacional de SIDA. Fecha de actualización: 31-03-1997

<i>Año.....</i>	<i>Total</i>
1981	1
1982	4
1983	14
1984	52
1985	171
1986	488
1987	1069
1988	2235
1989	3090
1990	3792
1991	4428
1992	4197
1993	5308
1994	7009
1995	6558
1996	5301
1997	474
NO CONTESTA	221
<i>Total</i>	<i>45132</i>

tipo constitucional y representa lo que en 1983 se denominó «Complejo relacionado con el SIDA» (CRS), el cual para su diagnóstico, afectaba al paciente en dos o más anomalías clínicas y de laboratorio de las que a continuación se exponen.

a. - Anomalías clínicas:

- fiebre mayor de 3 meses
- pérdida de peso mayor del 10%
- linfadenopatía generalizada persistente
- diarrea inexplicada
- sudores nocturnos
- astenia

b. - Anomalías de laboratorio:

- disminución de linfocitos CD4
- disminución del cociente CD4/CD8

- anergia cutánea
- hipergammaglobulinemia
- citopenias:leucopenia, linfopenia, trombopenia y/o anemia

Desde esta situación de CRS, o en algunos pacientes directamente desde el periodo asintomático, se presenta una infección oportunista o una neoplasia diagnóstica de SIDA. Si estos procesos oportunistas son diagnosticados y tratados precozmente el paciente puede sobrevivir largos periodos de tiempo (años), aunque todo ello vendría condicionado por el estado del su sistema inmunitario, por tanto, la evolución de los pacientes infectados por el VIH es variable, aproximadamente entre el 50-70% habrán evolucionado a SIDA a los 7-10 años del contagio inicial (según los criterios de clasificación de loa CDC de 1986-87). Existen sin embargo grandes variaciones individuales, habiéndose descrito pacientes que han evolucionado en menos de 6 meses y otros que tras 10-15 años permanecen estables y con una inmunidad conservada. En las tablas 1 y 2 se describen aquellos marcadores cuya presencia indica un curso desfavorable de la infección.

TABLA 1. Marcadores de rápida evolución cuando se identifican inmediatamente tras la primoinfección

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • primoinfección sintomática incluyendo erupción cutánea • linfocitos CD4 relativamente bajos que no se recuperan • presencia de Ag p24 y retraso en la aparición de Ac anti-p24 • retraso en la positivización de los test de ELISA para Ac • detección de cepas resistentes o formadoras de sincitios desde el principio • virus que escapan a la acción de los Ac neutralizantes • viremia plasmática (RNA) mayor de 100000 copias/ml durante la primoinfección • viremia plasmática (RNA) mayor de 10000 copias/ml de forma persistente |
|--|

Una vez conocidos los marcadores predictivos de evolución desfavorable de la infección de VIH vamos a exponer la clasificación de la infección y los criterios de SIDA propuestos por los Centers for Disease Control (CDC) en 1986-87 para los adultos, así como la modificada de Enero de 1993 (donde se incluyen además:carcinoma de cérvix invasivo, tuberculosis pulmonar y neumonía recurrente).

Clasificación de los CDC (1986-87) de la infección de VIH-1 en adultos:

Divide a los pacientes en cuatro grupos mutuamente excluyentes que van del I al IV y representaban la progresión de la infección (cuando un paciente habia sido clasificado en un grupo, no podia ser reclasificado en un grupo inferior).

TABLA 2. Marcadores de evolución desfavorable cuando se identifican en un paciente asintomático o con síntomas menores

<ul style="list-style-type: none">• inmunológicos:<ul style="list-style-type: none">— linfocitos CD4 < 300-500 mm³— reducción rápida de CD4— beta 2 microglobulina ≥ 4-5 mg/l— neopterinina ≥ 20 nmol• virológicos:<ul style="list-style-type: none">— carga viral alta— detección de Ag p24 libre— infección por cepas formadoras de sincitios• clínicos:<ul style="list-style-type: none">— presencia de manifestaciones incluidas en la categoría B de la clasificación de 1993:<ul style="list-style-type: none">— angiomatosis bacilar— muguet— candidiasis vulvo-vaginal persistente— displasia cervical o carcinoma in situ— fiebre (≥ 38. 5°C) o diarrea de más de un mes— leucoplasia oral vellosa— herpes zoster— purpura trombopenica idiopatica— neuropatía periférica• terapéuticos:<ul style="list-style-type: none">— sin tratamiento antirretroviral— sin profilaxis primaria para el Pneumocysti carinii• otros:<ul style="list-style-type: none">— anergia cutánea— VSG elevada— anemia— leucopenia
--

Grupo I: Infección aguda (evidencia de seroconversión)

Grupo II: Infección asintomática

Grupo III: Adenopatías generalizadas persistentes

Grupo IV: Otras enfermedades a la infección por VIH:

- — Subgrupo A: enfermedad constitucional: fiebre de más de un mes junto con pérdida de peso > de 10% o diarrea de más de un mes.
- — Subgrupo B: trastornos neurológicos: demencia, mielopatía, o neuropatía periférica
- — Subgrupo C: enfermedades infecciosas asociadas al VIH:
 - Categoría C1: incluye las siguientes enfermedades:
 - candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar. Candidiasis esofágica. Coccidioidiomycosis diseminada. Criptococosis extrapulmonar. Criptos-

poridiasis, con diarrea de más de un mes. Infección por citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo a ganglios. Retinitis por citomegalovirus. Encefalopatía por VIH. Infección por virus del herpes simple que causa úlceras mucocutánea o bronquitis o pneumocystis o esofagitis. Histoplasmosis diseminada. Isosporidiasis crónica (más de un mes). Linfoma de Burkitt. Linfoma inmunoblástico. Linfoma primario cerebral. Infección por *M. avium* o *M. kansasii*. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada. Infección por mycobacterias diseminada o extrapulmonar. Neumonía por *P. carinii*. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Sepsis recurrente por especie de salmonella difesente de *S. Tiph*y. Toxoplasmosis cerebral. Wasting syndrome.

- Categoría C2: incluye leucoplasia oral vellosa, muguet, herpes zoster multidermatómico, bacteriemia recurrente por *Salmonella* spp, nocardiosis. Tuberculosis pulmonar.

- — Subgrupo D: neoplasias asociadas al VIH 1: Sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodgkin o primarios del SNC.

- — Subgrupo E: otras enfermedades: pacientes con clínica relacionada con el VIH 1 y no incluidos en los subgrupos anteriores.

Se consideran diagnósticos de SIDA a los pacientes pertenecientes al grupo IV, subgrupos A, B, C1 y D.

En el grupo I se representa la infección aguda, sintomática o no.

En el grupo II se engloba a los pacientes clínicamente asintomáticos después de la fase aguda. Estos pacientes pueden subclasificarse según la presencia o ausencia de marcadores biológicos.

En el grupo III se incluye a los pacientes clínicamente asintomáticos pero con adenopatías (> 1cm en más de dos regiones extrainguinales durante más de tres meses) en ausencia de otra enfermedad que pudiera explicarlas. También en este grupo pueden subclasificarse los pacientes en función de los marcadores biológicos.

En el grupo IV todos los pacientes presentan manifestaciones clínicas relacionadas con la infección por VIH y se subclasifican en subgrupos del A al E.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LA INFECCIÓN POR VIH

En la infección por VIH podemos encontrar una importante variedad de manifestaciones clínicas, que aunque sugestivas, no son específicas en cualquiera de los estadios de la enfermedad, de ahí, que la confirmación diagnóstica sólo se establezca a través del laboratorio.

a. - Determinación de Ac:

- *Enzimoimmunoanálisis (ELISA)*: es el método más utilizado como prueba de screening para la detección de Ac anti-VIH. Tiene un bajo coste aceptable fiabilidad y fácil realización, pero dado que puede dar lugar a falsos negativos, es necesario el empleo de test de confirmación que no pueden ser utilizados para grandes masas de población por su mayor coste y complejidad, técnica entre la que destacamos: la inmunofluorescencia indirecta (IFI), la radioinmunoprecipitación (RIPA) y especialmente el Western Blot (WB).

La técnica ELISA utiliza como Ag proteínas víricas parcialmente purificadas y obtenidas del lisado de las células o del sobrenadante de un cultivo de células infectadas por el virus en fase de crecimiento o por medio de ingeniería genética. El Ag viral se fija a un soporte sólido y se incuba con el suero problema, posteriormente se revela con una antiglobulina humana marcada con una enzima que a su vez reacciona con un sustrato específico produciendo un color proporcional a la cantidad de Ac anti-VIH presente. Los Ac detectados son del tipo IgG.

- *Western Blot*: es el test confirmatorio más utilizado se considera positivo cuando se detectan Ac frente a las tres estructuras importantes del virus; como negativo, cuando no se detecta uno de ellos e indeterminado cuando se da alguna otra combinación. Conviene precisar, que hay diferentes criterios de interpretación según los distintos organismos institucionales, su especificidad y sensibilidad son muy elevadas, situándose próxima al 100%.

b. - Determinación del Ag viral:

La detección de Ac frente al VIH no ofrece una evidencia directa de la presencia viral de ahí que se empleen pruebas de ELISA para el reconocimiento de Ag virales (especialmente Ag p24) en plasma, suero, LCR, etc. Este Ag p24 puede reconocerse durante la primoinfección por VIH en ausencia de otros marcadores serológicos, siendo también muy útil su detección por permitir.

- Monitorización de la respuesta a antivirales
- Valor predictivo de la evolución clínica en individuos infectados asintomáticos o con CRS
- Diagnostico precoz de la infección aguda por VIH
- Diagnostico de la infección por vía vertical
- Identificación de individuos seropositivos con elevada infectividad (virémicos)
- Reconocimiento de la replicación viral en cultivos celulares

c. - Cultivo viral:

Para el cultivo viral los linfocitos del paciente se adicionan a un medio donde hay linfocitos de donante sano y previamente estimulados con fitohe-

maglutinina. El cocultivo debe de realizarse en un medio adecuado y semanalmente hay que renovar la población de linfocitos estimulados de donante sano. La demostración de la presencia del virus en los cultivos que se mantiene 4 semanas puede hacerse por:

- Observación directa del efecto citopático con un microscopio óptico invertido
- Detección del Ag p24 en el sobrenadante o en las propias células mediante anticuerpos monoclonales
- Determinación de la actividad reversotranscriptasa (RT) en el sobrenadante del cultivo
- Detección del DNA proviral o del RNA viral mediante PCR
- Reconocimiento de partículas de tipo retroviral mediante microscopía electrónica

d. - Detección de ácidos nucleicos:

La prueba más utilizada es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a través de la cual, se han podido detectar fragmentos del genoma del VIH en pacientes con SIDA, en individuos infectados asintomáticos y en individuos de colectivos de alto riesgo expuestos recientemente al virus y que aún no habían desarrollado una respuesta de Ac.

Además de la PCR otras técnicas de diagnóstico genético de la infección por VIH utilizadas son: la hibridación de ácidos nucleicos, amplificación por reacción en cadena de la ligasa, sistema de amplificación basado en la transcripción, técnica del DNA ramificado, etc.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL FRENTE AL VIH

Tras conocer el ciclo replicativo del VIH, las alternativas terapéuticas se han ido incrementando con el paso del tiempo. Esto ha permitido el empleo de diferentes grupos farmacológicos con distinto mecanismo de acción, bien administrándose de forma individual o a través de combinaciones terapéuticas como es la tendencia actual, de tal modo, que en líneas generales el tratamiento de la infección por VIH se puede resumir:

1. - *Farmacos inhibidores de la transcriptasa inversa:*

a. — Análogos a los nucleosidos

- Zidovudina (AZT)
- Didanosina (DDT)
- Zalcitabina (DDC)
- Estavudina (D4T)
- Lamivudina (3TZ)

- b. — No analogos a los nucleosidos
— Neviparina (derivado de la piridodibenzodiacetona)
— Fosfonoformato (foscarnet)

2. - *Farmacos inhibidores de la proteasa:*

- Saquinavir
— Ritonavir
— Indinavir
— Nelfinavir

3. - *Inhibidores de la fusion o penetracion:*

- rCD4-toxina (rizina o exotoxina de la P. aeruginosa)

4. - *Inhibidores del gen TAT:*

- Ro24-7429

5. - *Inmunomoduladores e inmunoterapia, etc*

1. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (Analogos a los nucleosidos)

a. - *ZIDOVUDINA*: la zidovudina (3'- acido-2'3'-dideoximidina) fue sintetizada en 1964, desmostrando actividad frente al VIH en 1984.

Mal llamada AZT pues esta denominación se empleó para la azatioprina (Imurel).

El mecanismo de acción de la zidovudina es doble:

- implide la elongación de la cadena del DNA viral
- es inhibidora competitiva de la transcriptasa inversa

Desde un punto de vista farmacocinético podemos decir que su absorción por vía oral es buena siendo aun mejor con estómago vacío. Una comida rica en grasa puede reducir hasta en un 50% los niveles sanguíneos de zidovudina.

El 75% se metaboliza en hígado, a través del sistema de la glucoronil transferasa, mientras que aproximadamente el 20% se excreta de forma inalterada por orina. Su metabolismo se verá alterado por fármacos que modifiquen la glucuronización hepática como los AINES, analgésicos narcóticos, sulfonamidas, probenecid, etc, así como las patologías que cursen con insuficiencia hepática.

La zidovudina atraviesa bien la barrera hematoencefálica y placentaria alcanzando niveles óptimos en LCR y feto. Es activa frente al VIH 1, VIH 2, HTLV I, lentivirus animales y retrovirus murinos. Los estudios de seguimiento practicados a pacientes con SIDA en tratamiento con zidovudina, pusieron de manifiesto una reducción en la mortalidad y frecuencia de infecciones oportunistas, así como una mejoría evidente en su sistema inmunitario y calidad de vida.

En el SIDA, la zidovudina resulta más eficaz cuando:

- el inicio del tratamiento tiene lugar dentro de los 90 días siguientes a una infección oportunista.
- índice Karnofsky mayor 90%
- hemoglobina mayor de 11 gr/l
- CD4 mayor de 100/mm
- ausencia de neutropenia
- presencia de niveles normales de vit. B 12
- reducción o normalización de la Beta-2 microglobulina en la 8-12 primeras semanas de tratamiento

La zidovudina (ZDV) reduce la antigenemia p24 observándose igualmente una mejoría de la encefalopatía y de la demencia asociados a la infección VIH tanto en adultos como en niños, en cambio, no se ha observado utilidad en el tratamiento de la neuropatía periférica y de la mielopatía relacionada con el VIH.

En 1990 Volberding y Cols. publicaron un trabajo cuyos resultados motivaron la autorización para la ZDV en asintomáticos ($< 500 \text{ CD4/mm}^3$). En este estudio compararon tres grupos de tratamiento: dosis altas de ZDV (1500 mg/día), dosis bajas (500 mg/día) y placebo. Después del estudio se recomendó establecer tratamiento con ZDV en dosis de 500 mg/día en todos los individuos infectados por el VIH, asintomáticos y con $\text{CD 4} < 500/\text{mm}^3$). Este estudio conocido, como ACTG 019 se concluyó prematuramente porque se demostró que el número de pacientes que progresaban a SIDA se redujo del 33% en el grupo placebo, al 11% en el que recibía dosis bajas de ZDV y al 14% a los que se administraron dosis altas (1500 mg/día). Los pacientes tratados con ZDV presentaron un aumento significativo en el número de linfocitos CD 4 y una reducción de la antigenemia p24. En el grupo que recibió dosis altas, la toxicidad hematológica fue mucho más frecuente e intensa que en los otros grupos.

La ZDV fue utilizada en monoterapia hasta fechas recientes. En la actualidad se empleó a dosis 500-600 mg/día (250 mg/12 hora o 200 mg/8 horas) en adultos con más de 45 kilos y con dosis de 300-500 mg/día en los que pesan menos de 45 kilos. Esta prescripción se realiza como terapia inicial de la infección por VIH asociada a Didanoxina o a Zalcitabina o a Lamibudina.

La ZDV es el fármaco de indicación para la profilaxis de la transmisión vertical. Se administrará a la madre antes del parto y durante el parto y al recién nacido durante el primer semestre de vida, con ello se reduce la tasa de transmisión materno fetal en una tercera parte (24, 9% al 7, 8%).

En el tratamiento del sarcoma de Kaposi, la ZDV sola se ha mostrado ineficaz, en cambio se ha observado muy buenos resultados cuando se administra conjuntamente con Interferón alfa.

Los efectos secundarios al inicio del tratamiento como cefalea, náuseas, insomnio, etc, suelen desaparecer con el tiempo. El problema más frecuente deriva de la toxicidad hematológica (anemia, granulocitopenia, etc) que en ocasiones requiere la reducción de la dosis o la administración de transfusiones o factor de crecimiento de colonias.

Otros efectos secundarios que pueden presentarse son miopatías y miositis relacionadas con el efecto tóxico del fármaco sobre las mitocondrias. No se ha observado acción carcinogénica humana, efecto que si se ha comprobado a dosis muy altas en ratones.

b. - DIDANOSINA (ddI, Videx): es un fármaco análogo a los nucleosidos purínicos que presenta actividad in vivo e in vitro frente al VIH. Su absorción por vía oral es buena, pero esta se ve alterada en presencia de Dapsona y Ketoconazol.

LA ddI reduce la absorción de la dapsona, por lo que aquellos pacientes que realicen profilaxis frente a la neumonía *P. Carinii* con dicha sustancia deberán tomarlo con un intervalo de dos horas respecto a la ddI.

Su vida media plasmática es corta (0, 5 horas), en cambio, la vida media intracelular es larga (> 12 horas). Esto hace que la pauta de administración tenga lugar dos veces al día (200mg/12 horas).

Eficacia: se ha visto que administrada durante un periodo de aproximadamente 4 meses, produce al igual que la ZDV un aumento de linfocitos CD4, así como una importante reducción de la antigemia p24, igualmente, el paciente gana peso y energía; también se ha observado la desaparición de la leucoplasia oral vellosa durante el tratamiento con ddI aunque dadas las remisiones espontáneas de estas lesiones orales, resulta difícil atribuirle una relación directa.

Aunque puede administrarse en monoterapia, en algunos pacientes en fase inicial, se recomienda su empleo asociado a ZDV. También puede asociarse con estavudina (D4T) o con inhibidores de la proteasa.

No se ha utilizado para la profilaxis de transmisión vertical del VIH.

Cuando hay resistencia a la ZDV, se emplea con éxito la ddI, observándose que el cambio produce una reducción en el porcentaje de progresión clínica un aumento mantenido de CD4 y una reducción del riesgo de desarrollar resistencias elevadas a la ZDV.

Efectos adversos: la ddI no presenta toxicidad hematológica, de hecho los

parametros hematológicos mejoran debido a la desaparición de la toxicidad inducida por la ZDV. Los efectos adversos más importantes son la neurotoxicidad y la pancreatitis.

La neuropatía periférica se presenta aproximadamente en el 15% de los pacientes, aparece a las dosis habituales, se caracteriza por parestesias y dolor y es dosis dependiente.

La afectación pancreática es más frecuente en pacientes con antecedentes previos y resulta en ocasiones mortal en pacientes con problemas renales especialmente. La presencia de hiperamilasemia asintomática sugiere la retirada del fármaco.

También se ha observado que la ddI produce un incremento en los niveles de ácido úrico, así como una elevación en las cifras de transaminasas, que suelen normalizarse tras la retirada del fármaco.

c. - ZALCITABINA (didesoxicitidina, DDC, HIVID): presenta un mecanismo de acción similar a los fármacos anteriores. Se absorbe por vía oral aunque esta absorción puede verse dificultada en presencia de alimentos.

El nivel plasmático más alto lo encontramos entre la 1.^a-2.^a hora de su administración, siendo su biodisponibilidad aproximada de un 88%.

Eficacia clínica: no se administra en monoterapia y su utilidad se basa esencialmente en la asociación con ZDV, habiéndose observado una importante mejoría clínica e inmunológica. También se administra con inhibidores de la proteasa.

Este fármaco se administra por vía oral con dosis de 0, 750 mg/8 horas en adulto (2 comp. de 0, 375 mg).

La DDC no ha sido utilizada en la profilaxis de la transmisión vertical.

Efectos secundarios: no es tóxico hematológico, siendo la neuropatía el problema más importante derivado de su administración. Esta afectación neurológica se presenta en extremidades inferiores, con la particularidad de que a veces, no desaparece tras la retirada del fármaco.

Otras veces se describe fiebre, rash cutáneo, estomatitis aftosa al principio del tratamiento, que suelen desaparecer, a pesar de mantener la terapéutica. Algunos autores describen afectación del VIII par craneal.

Se evitará la administración conjunta con pirimetamina, pentamidina, cotrimoxazol, aciclovir y ganciclovir, así como con fármacos que potencialmente pueden originar neuropatía (hidantoínas, vincristina, dapsonas).

d. - ESTAVUDINA (d4T, Zerit): presenta una estructura y mecanismo de acción similar a la ZDV, aunque su eficacia es algo menor, así como su toxicidad hematológica.

Más del 90% se absorbe por vía oral. Su vida media en plasma es de 1

hora mientras que la intracelular oscila entre 3- 4 horas. Se excreta en un 45 % de forma inalterada por riñón. Presenta actividad sinérgica con ddI y DDC, y en general, con la mejoría de los antirretrovirales con excepción de la ZDV.

La Food and Drug Administration (FDA) de EEUU aprobó la d4T en Junio de 1994 como fármaco de 2.^a o 3.^a línea en el tratamiento de la infección por VIH en pacientes que previamente habían recibido ZDV.

La dosis recomendada de d4T para adultos es de 40mg/12 horas. Es útil su asociación con ddI, Lamivudina e incluso con inhibidores de la proteasa.

Los efectos secundarios más notables derivan de sus toxicidad hematológica (20-100 veces inferior a la ZDV), así como náuseas, vómitos, fiebre, anorexia, mialgias y neuropatía periférica que salvo esta última son poco importantes.

e. - LAMIVUDINA (3TC, Epivir): es un análogo a los didesoxinucleósidos, con una potente actividad *in vitro* como inhibidor de la transcriptasa inversa frente a diferentes cepas de VIH, incluyendo los VIH resistentes a la AZT.

Presenta acción sinérgica con:

- ZDV
- Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (TI).
- Inhibidores de la proteasas

Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 65%. Se administra a dosis de 300 mg/día.

Eficacia clínica: es bastante eficaz por sí solo, pero tiene el inconveniente de crear rápidas resistencias. Es muy útil su asociación con ZDV pues propicia una disminución de las resistencias a ambos fármacos. También se ha asociado con éxito a otros nucleósidos e inhibidores de la proteasa.

Los efectos adversos observados son principalmente urticaria, exantema, *determinando poca toxicidad hematológica (neutropenia) a dosis terapéuticas.*

2. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEOSIDOS

a. - NEVIPARINA: Inhibe la TI por unión con ella específicamente con las tirosinas próximas al punto catalítico. La inhibición que produce resulta sinérgica con ZDV y es activa frente a cepas VIH ZDV-resistentes. Es igualmente sinérgica con ddI y DDC.

Su principal inconveniente es la rápida aparición de resistencias (1-2 semanas) tanto *in vitro* como *in vivo*.

Presenta una biodisponibilidad oral del 90%.

Se administra en dosis en 200-400 mg/día y como se ha dicho, induce rápidas resistencias que disminuyen notablemente cuando se asocia ZDV con lo que se logran importantes descensos de la carga viral e incremento de la cifra de CD4.

Entre los efectos secundarios destacan las reacciones de hipersensibilidad cutánea y también elevación en la cifra de transaminasas.

b. - OTROS FARMACOS DEL MISMO GRUPO COMO: Delavirdine y Loviride están aún en fase de estudio.

3. FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA:

La estructura y función de la proteasa del VIH no se conoció hasta finales de la década de los 80. Es una enzima que contiene dos cadenas proteicas idénticas de 90 aa cada una. La proteasa interviene indirectamente en la formación de las proteínas estructurales y funcionales, incluyendo la TI, la RNasa y la integrasa. Si este proceso es bloqueado por un fármaco inhibidor de las proteasas, las partículas resultantes están estructuralmente desorganizadas incapaces de funcionar y por lo tanto, los viriones no son infectivos.

a. - SAQUINAVIR: ha sido el primer inhibidor de la proteasa aprobado por la FDA americana para su utilización en combinación con uno o más análogos a los nucleósidos (ZDV, ZDV+DDC, ZDV+ddI, d4T, etc).

Presenta una reducida biodisponibilidad, únicamente el 4% del fármaco que se toma oralmente alcanza la circulación general, esto se debe a su baja absorción y rápido metabolismo hepático.

La dosis aprobada es de 600 mg/8 horas, que ha sido considerada como insuficiente, puesto que han sido toleradas dosis 3-4 veces mayores con el consiguiente incremento en la reducción de la carga viral. Hace poco se dieron a conocer los primeros resultados de una nueva formulación galénica (denominada Soft gel) que administrada en dosis de 1200 mg/8 horas sería aproximadamente equivalente a la administración de 1200 mg/4 horas de la formulación clásica.

El Saquinavir se emplea asociado a otros fármacos, después del análisis de diferentes estudios; la asociación que se ha demostrado más eficaz es: saquinavir+ZDV+DDC, observándose una mayor reducción de la carga viral y una elevación más mantenida en la cifra de CD4.

b. - RITONAVIR: es un potente inhibidor de la TI.

Se utiliza a dosis de 600mg/12 horas. Administrado en forma de monoterapia, consigue una importante reducción de la carga viral y un aumento

paralelo de las células CD4. La administración prolongada(1 año) pone de manifiesto una buena tolerancia, pero por contra presenta resistencia en el 90% de los pacientes tratados con monoterapia.

Combinado con ZDV+ddC en pacientes sin tratamiento previo, la reducción de la carga viral es mayor y a las 24-48 semanas no se detectan virus circulantes en aproximadamente el 60% de los enfermos. También se ha observado que el Ritonavir puede combinarse con la mayoría de los inhibidores de la TI sin que se observara toxicidad sobreañadida a la esperada, debido a los componentes individuales de la combinación.

Los efectos secundarios más habituales son: náuseas, parestesias periorales y aumento de las transaminasas y triglicéridos.

c. ZIDOVUDINA (ZDV): es un inhibidor de la proteasa con una buena tolerancia y excelente actividad *in vitro* e *in vivo*.

Se administrará a dosis de 800mg/8 horas aunque se está ensayando administrarlo a dosis de 1000-1200mg/12 horas.

Presenta resistencias cruzadas con el Ritonavir y Saquinavir. Los efectos indeseables más frecuentes son hiperbilirrubinemia y nefrolitiasis.

El Indinavir desde su comercialización en EEUU en 1996 se ha convertido en uno de los inhibidores de la proteasa más utilizado.

En resumen: aunque son muchos los fármacos antivirales empleados en el tratamiento de los pacientes VIH (+), la tendencia actual está orientada a la combinación de dos inhibidores de la TI+un inhibidor de la proteasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. AYERDI, K.; BIURRUN, Z.; CASTIELLA, F. y Cols: «Guía de actuación ante la infección VIH-SIDA en APS». Ed. Fondo de Publicaciones del Gobierno de Navarra, Pamplona, 1995.
2. BOLETÍN EPIDEMOLÓGICO DE LA COMUNIDAD DE MADRID: «Vigilancia epidemiológica del SIDA/VIH en la Comunidad de Madrid», *nol. 5, núm. 2, febrero, 1997.*
3. CENTERS FOR DISEASE CONTROL: 1993. «Revised clasification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.» *MMWR*, 41: 1-19; 1992.
4. CLOTET, B.; SIRERA, G.; RUIZ, L. y Cols.: «Tratamiento de la infección por VIH». En: Guía práctica del SIDA: clínica, diagnóstico y tratamiento (Gatells, J. M. y Cols. eds) pp. 315-359. Ed. Mason, S. A., Barcelona, 1996.
5. COFFIN, J. M.: «HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis and therapy», *SCIENCE*, 267: 1483-489, 1995.
6. COSTA, J. R.; DAMIANDI, A.; RUBIO, R.: «La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana». Ed. *WELLCOME ESPAÑA*, Barcelona, 1991.

7. CUADRADO, E: «Inmunología de la infección por VIH». Ed. Síntesis, S. A., Madrid, 1997.
8. FROST, SDW; McLEAN, AR.: «Quasispecies dynamics and the emergence of drug resistance during Zidovudine therapy of HIV infections. AIDS.; 8: 323-332, 1994.
9. GATELLS, J. M.; CLOTET B.; PODZAMCZER, D. y Cols.: «Guía práctica del SIDA: clínica, diagnóstico y tratamiento.» Ed. MASSON, S. A. Barcelona, 1996.
10. MARKOWITZ, M. , SAAG, M. , POWSDERLY, WG. y Cols.: «A preliminary study of Ritonavir, and inhibitor of HIV-1 protease to treat HIV-1 infection». N. Engl. J. Med., 333: 1534-1539, 1995.
11. NAJERA, R.; GÓNZALEZ, J. M.: «Atención integral al paciente con VIH». Ed. SEISIDA, 1996.
13. NAJERA, R.; GÓNZALEZ, J. M.: «Reuniones de Consenso sobre la infección por VIH (terapia antirretroviral)». Ed. SEISIDA, 1997
14. ROMO, J.; SALIDO, F.: «SIDA, manejo del paciente con HIV». Ed. El Manual Moderno, S. A. de C. V., México, 1992.
14. SKOWRON, G.; BOZZETTE, S. A.; LIM, L. y Cols.: «Alterations and intermittent regimens of Zidovudine and Dideoxycytidine in patients with AIDS or AIDS-related complex». Ann. Intern. Med. 118: 321-330, 1993.
14. VOLBERDING, P. A.; LAGAKOS, SW.; KOCH, M. A. y Cols: «Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection for VIH». N. Engl. J. Med., 322: 941-949, 1990.