

ÍNDICE

Presentación.....	21
-------------------	----

BLOQUE I EPIDEMIOLOGÍA E INVESTIGACIÓN

TEMA 1 EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA

Objetivos	27
1. Introducción	27
2. Conceptos generales y aplicaciones: epidemiología y salud pública	28
3. Vigilancia epidemiológica	34
3.1 Sistemas de vigilancia epidemiológica	35
4. Medidas de frecuencia y de asociación en epidemiología	37
5. Epidemiología del VIH y del sida	39
5.1 Contexto histórico	39
5.2 Conceptos básicos en la transmisión de enfermedades infecciosas. Vías de transmisión del VIH.....	41
5.3 Tipos de distribución del VIH mundial y española	45
6. Sistemas de vigilancia epidemiológica en VIH y sida	49
6.1 Vigilancia epidemiológica mundial y en Estados Unidos	51
6.2 Vigilancia epidemiológica en Europa	54
6.3 Vigilancia epidemiológica en VIH y sida en España	58
6.3.1 Tipos de vigilancia epidemiológica del VIH y sida en España.....	60
7. Recomendaciones para las pruebas de detección y asesoramiento del VIH. Importancia del diagnóstico precoz	67

Resumen	71
Ejercicios de autoevaluación	73
Soluciones	74
Lecturas recomendadas	75
Referencias	76

TEMA 2. INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y CLÍNICA EN EL VIH

Objetivos.....	83
1. Introducción.....	83
2. Tipos de diseño de estudios	85
2.1 Estudios observacionales	87
2.2 Estudios experimentales	91
3. Ensayo clínico con medicamentos y su legislación	95
3.1 Aspectos éticos y legales de los ensayos clínicos con medicamentos	98
3.2 Regulación y autorización de medicamentos	101
3.3 Etapas en la investigación con medicamentos	104
3.4 Ensayos clínicos en la infección por VIH	108
3.4.1 Ventajas e inconvenientes de participar en un ensayo clínico	108
Resumen	111
Ejercicios de autoevaluación	112
Soluciones	113
Lecturas recomendadas	115
Referencias	115

BLOQUE II INFECCIÓN POR VIH: ASPECTOS CLÍNICOS

TEMA 3. LA INFECCIÓN POR VIH: ASPECTOS BÁSICOS, ABORDAJE CLÍNICO Y TERAPÉUTICO

Objetivos	121
1. Introducción	121
2. Aspectos básicos del VIH	122
2.1 ¿Qué es el VIH? ¿Existen varias clases de VIH?	122
2.2 Origen del VIH	123

2.3 Estructura del VIH y ciclo vital	123
2.3.1 ¿Cuál es la estructura del VIH?	123
2.3.2 Respuesta inmunitaria a la infección por VIH	125
2.3.3 Ciclo vital del VIH	126
2.4 Mecanismos de escape del VIH	127
3. Historia natural del VIH	128
4. Diagnóstico del VIH	132
4.1 Pruebas de laboratorio en la detección del VIH	132
4.2 Diagnóstico de la infección por VIH	137
5. Manejo clínico	140
5.1 ¿Qué hay que hacer una vez se tiene el diagnóstico de VIH?	140
5.2 Carga viral	142
5.3 Recuento de linfocitos T CD4 ⁺	144
5.4 Pruebas de resistencias a los antirretrovirales	144
5.5 Otras pruebas	146
6. Tratamiento antirretroviral	147
6.1 Tipos de tratamiento antirretroviral y mecanismo de acción ..	148
6.2 Recomendaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral	150
6.3 Cambios del tratamiento antirretroviral	155
6.3.1 Fracaso del tratamiento ARV	156
6.4 Interacciones	157
Resumen	159
Ejercicios de autoevaluación	160
Soluciones	161
Lecturas recomendadas	163
Referencias	163

TEMA 4. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y SU MANEJO

Objetivos	167
1. Introducción	167
2. Clases de efectos adversos	168
3. Efectos adversos inmediatos o a corto plazo	169
3.1 Trastornos gastrointestinales	169
3.2 Exantema o rash. Reacciones de hipersensibilidad	170

3.3 Trastornos neuropsiquiátricos	171
3.4 Toxicidad hepática	171
3.5 Otros	172
3.5.1 Hiperbilirrubinemia	172
3.5.2 Toxicidad mitocondrial	172
4. Toxicidad a largo plazo	173
4.1 Alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular	174
4.2 Lipodistrofia	176
4.3 Trastornos hepáticos y renales	178
4.4 Otros	179
4.4.1 Osteoporosis y riesgo de fractura ósea	179
4.4.2 Disfunción sexual	179
4.4.3 Otros	180
5. Efectos secundarios de los Inhibidores de la Integrasa	180
6. Consejos dietéticos y hábitos de vida saludables	181
6.1 Efectos adversos gastrointestinales	181
6.2 Alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular	184
6.3 Otros	185
6.4 Hábitos de vida saludables	186
Resumen	188
Ejercicios de autoevaluación	189
Soluciones	190
Lecturas recomendadas	191
Referencias	192

TEMA 5. ENFERMEDADES PREVALENTES Y COMORBILIDADES MÁS FRECUENTES EN LA INFECCIÓN POR VIH

Objetivos	195
1. Introducción	195
2. Infección por el virus de la hepatitis C	196
2.1 Introducción	196
2.2 ¿Qué es el VHC?	198
2.2.1 El genotipo del VHC	198
2.3 Epidemiología	199
2.4 Transmisión	200
2.5 Historia natural	202

2.6 Diagnóstico	203
2.7 Valoración de la fibrosis hepática	205
2.8 Tratamiento	207
2.8.1 Tratamiento de la infección crónica	207
2.8.2 Tratamiento de la infección aguda.....	210
2.8.3 Evaluación de la respuesta al tratamiento	211
2.8.4 Efectos adversos del tratamiento	212
2.8.5 Interacciones con el TAR	213
3. Infección por el virus de la hepatitis B	213
3.1 Hepatitis Delta	215
4. Efecto de otros agentes sobre el hígado	216
5. Comorbilidades relacionadas con la edad en personas con VIH ..	216
5.1 Enfermedades cardiovasculares	218
5.2 Osteopenia y osteoporosis	218
5.3 Trastornos neurocognitivos	219
5.4 Neoplasias	219
5.5 Síndrome de fragilidad	220
5.6 Prevención y manejo de las comorbilidades	220
Resumen	221
Ejercicios de autoevaluación	222
Soluciones	223
Lecturas recomendadas	225
Referencias	226

BLOQUE III
CONDUCTAS DE SALUD PARA PREVENCIÓN
PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

TEMA 6. LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Objetivos	233
1. Introducción	233
2. La adherencia terapéutica: concepto e implicaciones	234
2.1 Concepto de adherencia.....	234
2.2 Significado y consecuencias de una mala o incorrecta adherencia	235

3. Evaluación de la adherencia	236
4. Modelos teóricos	237
4.1 Perspectiva biomédica	238
4.2 Perspectiva conductual	238
4.3 Perspectiva de la comunicación	239
4.4 Perspectiva cognitiva	239
4.5 Perspectiva de la autorregulación	246
4.6 Perspectiva de etapas	247
5. Factores que influyen en la adherencia	248
5.1 Factores asociados a la adherencia al TAR	249
5.1.1 Barreras para la adherencia al TAR	250
5.1.2 Facilitadores de la adherencia al TAR	252
5.2 El impacto del estigma en la adherencia al TAR	253
6. Estrategias de intervención para mejorar la adherencia	254
6.1 Directrices generales para una entrevista dirigida a facilitar la adherencia	258
7. El papel de las personas mediadoras y de las pares en la adherencia al PAR	261
Resumen	262
Ejercicios de autoevaluación	264
Soluciones	265
Lecturas recomendadas	266
Referencias	267

TEMA 7. SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

Objetivos	271
1. Introducción	271
2. Salud sexual y reproductiva	272
3. El VIH y las ITS en el marco de la salud sexual	277
4. Derechos sexuales y reproductivos de las personas que viven con el VIH (PVVIH)	278
4.1 Derechos sexuales y reproductivos de las mujeres que tienen el VIH y su salud sexual	280

5. VIH y embarazo	282
5.1 Auto-inseminación	284
5.2 Tener relaciones sexuales sin condón	285
5.3 Lavado de semen	286
6. La salud sexual y reproductiva en adolescentes y jóvenes que viven con el VIH	287
7. La salud sexual en hombres que viven con el VIH	290
8. Asistencia o apoyo en salud sexual a las PVVIH	292
9. Atención en los servicios de salud sexual y reproductiva	293
Resumen	294
Ejercicios de autoevaluación	295
Soluciones	296
Lecturas recomendadas	296
Referencias	297

TEMA 8. PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL VIH

Objetivos	301
1. Introducción	301
2. La prevención	302
3. Tipos de intervenciones en la prevención del VIH	303
3.1 Las intervenciones conductuales	304
3.1.1 Teorías y modelos de prevención del VIH	308
3.2 Las intervenciones biomédicas	328
3.2.1 El condón masculino	329
3.2.2 El condón femenino	331
3.2.3 La circuncisión	331
3.2.4 Diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual	333
3.2.5 Vacunas	334
3.2.6 Profilaxis Post Exposición (PPE)	335
3.2.7 Profilaxis Pre Exposición (PrEP)	337
3.2.8 Tratamiento como prevención	343
3.3 Las intervenciones estructurales	344
4. Nuevas teorías y enfoques en la prevención del VIH	346

4.1 La entrevista motivacional	346
4.2 La sindemia	349
4.3 La resiliencia	350
5. Prevención combinada	351
6. Diseño de programas de prevención	353
Conclusiones	355
Resumen	356
Ejercicios de autoevaluación	357
Soluciones	358
Lecturas recomendadas	359
Referencias	360

**TEMA 9. LA INFECCIÓN POR EL VIH EN EL COLECTIVO DE HOMBRES GAIS,
BISEXUALES Y OTROS HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES**

Objetivos	369
1. Introducción	369
2. Vulnerabilidad frente al VIH en HSH	370
3. Diagnóstico del VIH e impacto psicosocial	373
4. Vivir con el VIH	375
4.1 Revelación del estado serológico	377
5. Comportamiento y salud sexual	379
5.1 Estrategias de reducción de riesgo	382
6. Consumo de drogas recreativas y otras sustancias	383
6.1 ChemSex	385
6.2 Riesgos y/o consecuencias del consumo de drogas en los HSH VIH-positivos	389
6.3 Uso de esteroides anabolizantes	390
7. Coinfección VIH/VHC	391
Resumen	394
Ejercicios de autoevaluación	395
Soluciones	396
Lecturas recomendadas	397
Referencias	398

TEMA 10. LA INFECCIÓN POR EL VIH EN OTRAS POBLACIONES CLAVE

Objetivos	409
1. Introducción	409
2. Trabajadoras sexuales femeninas (TSF)	410
2.1 Prevalencia del VIH entre las TSF	411
2.2 Acceso a la atención sanitaria entre las TSF	411
2.3 Subgrupos de TSF expuestas a mayor riesgo de infección por el VIH	412
2.4 Necesidades de atención, cuidados y servicios entre las TSF que tienen el VIH	414
2.5 La prevención del VIH dirigida a las TSF	415
3. Trabajadores sexuales masculinos (TSM)	416
3.1 Datos epidemiológicos sobre los TSM en España	417
3.2 Tipos de TSM	418
3.3 Uso del condón según tipo de pareja sexual: clientes, parejas ocasionales y pareja estable	418
3.4 Algunas características psicosociales de los TSM	420
3.5 Acceso a la atención sanitaria entre los TSM	421
3.6 La prevención del VIH entre los TSM	422
4. Mujeres transexuales trabajadoras sexuales (MTTS)	422
4.1 Prevalencia del VIH entre las MTTS	423
4.2 La vulnerabilidad de las MTTS para adquirir el VIH	424
4.3 La situación de las MTTS en España	425
4.4 Necesidades de atención, cuidados y servicios entre las MTTS que tienen el VIH	427
5. Inmigrantes	428
5.1 Dónde adquiere el VIH la población inmigrante?	429
5.2 Acceso a la prueba del VIH en la población inmigrante	431
5.3 La situación de la población inmigrante en España	432
5.4 Necesidades de atención, cuidados y servicios en la población inmigrante que tiene el VIH	433
6. Hombres latinoamericanos que tienen sexo con hombres (HLSH)	434
6.1 La situación de los HLSH en España	434

6.2 Necesidades de atención, cuidados y servicios de los HLSH que tienen el VIH	437
7. Usuarios/as de drogas por vía parenteral (UDVP)	439
8. Población reclusa	441
8.1 La hepatitis C y otros problemas de salud psicosocial en la población reclusa	443
8.2 Necesidades de atención, cuidados y servicios de la población reclusa que tiene el VIH	444
Resumen	444
Ejercicios de autoevaluación	445
Soluciones	446
Lecturas recomendadas	446
Referencias	448

BLOQUE IV

ASPECTOS PSICOSOCIALES RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN POR EL VIH

TEMA 11. PROMOCIÓN DEL BIENESTAR Y SU INCIDENCIA EN LA SALUD EN LAS PERSONAS CON VIH

Objetivos	461
1. Conceptualización del bienestar	461
1.1 Sentirse bien	462
1.2 Funcionar bien	464
1.2.1 Relaciones interpersonales	466
1.2.2 Afrontamiento efectivo	468
1.2.3 Optimismo	474
1.2.4 Implicación en metas	477
2. Relaciones entre bienestar y salud	479
2.1 Mecanismos explicativos de las relaciones entre bienestar y salud	481
3. Promoción del bienestar	482
3.1 Bases teóricas de la promoción del bienestar	482
3.2 Estrategias para promover el bienestar	484
Conclusiones	488
Resumen	489
Ejercicios de autoevaluación	491

Soluciones	492
Lecturas recomendadas	494
Referencias	494

TEMA 12. *COUNSELLING*: RELACIÓN DE AYUDA CON LAS PERSONAS CON VIH

Objetivos	499
Esquema	499
1. Introducción: <i>Counselling</i> y relación de ayuda	499
2. Modelos teóricos básicos del <i>counselling</i>	502
3. Principios bioéticos que subyacen al <i>counselling</i>	505
4. Actitudes y requerimientos del/la <i>counsellor</i>	506
5. Habilidades del/la <i>counsellor</i>	509
5.1 Autorregulación	510
5.1.1 Autorregulación e inteligencia emocional	510
5.1.2 Autorregulación cognitiva	513
5.1.3 Autorregulación fisiológica	514
5.1.4 Autorregulación en la forma de actuar: resolviendo conflictos y solucionando problemas	515
5.2 Habilidades de comunicación para la deliberación	516
5.2.1 ¿Qué es comunicar?	517
5.2.2 Comunicación no verbal: la importancia de la comunicación emocional	519
5.2.3 Los estilos de comunicación	529
5.2.4 Claves de comunicación	531
5.3 Apoyo emocional	537
5.3.1 Escuchar, explorar y acompañar: comunicación difícil	537
5.3.2 Sócrates, Machado y las preguntas oportunas en el momento justo	538
5.3.3 Ofrecer apoyo emocional	539
Conclusiones	542
Resumen	542
Ejercicios de autoevaluación	543
Soluciones	545
Lecturas recomendadas	546
Referencias	547

**TEMA 13. EL ESTIGMA Y LA DISCRIMINACIÓN HACIA LAS PERSONAS
CON VIH Y SU AFRONTAMIENTO**

Objetivos	551
1. Introducción	551
2. Concepto y tipos de estigma	551
3. El estigma de las personas con VIH	555
3.1 La construcción del estigma del VIH	555
3.2 Características del estigma asociado a las personas con VIH	558
3.3 La internalización del estigma	560
3.4 Algunos datos sobre la estigmatización de las personas con VIH en España	561
4. Consecuencias de la estigmatización hacia las personas con VIH	562
4.1 Efectos psicosociales de la estigmatización	562
4.2 La ocultación del estigma	564
4.3 Consecuencias de la estigmatización en la salud pública	566
5. El afrontamiento del estigma en las personas con VIH	567
5.1 Estrategias individuales y estrategias colectivas de afrontar el estigma	567
5.2 El afrontamiento del estigma desde la teoría de afrontamiento del estrés	568
5.3 Programa de capacitación de las personas con VIH para afrontar el estigma y la discriminación	570
Conclusiones	575
Resumen	576
Ejercicios de autoevaluación	577
Soluciones	578
Lecturas recomendadas	579
Referencias	580

**TEMA 14. ASPECTOS JURÍDICOS DEL VIH: LOS DERECHOS DE LAS PERSONAS
CON VIH EN ESPAÑA**

Objetivos	585
-----------------	-----

1. Introducción	585
2. El VIH desde la óptica de los derechos humanos	588
3. VIH, igualdad y no discriminación	592
4. Los casos de la Clínica Legal	598
Resumen	618
Ejercicios de autoevaluación	619
Soluciones	620
Lecturas recomendadas	622
Referencias	622

TEMA 15. ABORDANDO EL VIH DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO

Objetivos	625
1. Empecemos por el principio	625
1.1 Conceptualizando: diferenciamos entre «género» y sexo	625
1.2 Los determinantes sociales de la salud y las desigualdades en salud	629
1.3 El género y la salud	631
2. Diferencias de género en el VIH	632
2.1 El VIH en cifras... ¿cuánto pesan las mujeres?	633
2.2 La vulnerabilidad de las mujeres al VIH	636
2.2.1 La vulnerabilidad biológica	636
2.2.2 La vulnerabilidad social de las mujeres al VIH	637
2.3 Vulnerabilidades al VIH de los hombres	641
2.3.1 La vulnerabilidad biológica	642
2.3.2 La vulnerabilidad social de los hombres al VIH	642
2.4 La suma de las vulnerabilidades	645
2.5 El enfoque de género en las iniciativas para la prevención del VIH	646
Conclusiones	648
Resumen	648
Ejercicios de autoevaluación	648
Soluciones	649
Lecturas recomendadas	650
Referencias	650

BLOQUE V ASPECTOS PRÁCTICOS

TEMA 16. RECURSOS BIO-PSICO-SOCIALES Y DOCUMENTOS PÚBLICOS DE INTERÉS PARA PERSONAS CON VIH

Objetivos	655
1. Introducción	655
2. Educación entre iguales	657
2.1 Marco teórico	657
2.1.1 Teoría del aprendizaje social	658
2.1.2 Teoría de la acción razonada	658
2.1.3 Teoría de la difusión de la información	658
2.1.4 Teoría de la educación participativa	658
2.2 Valor añadido de la educación entre iguales	659
2.3 El papel del educador/a de iguales	661
2.4 Conocimientos y habilidades	662
3. Los agentes de salud como fuente de información	663
3.1 Paciente informado/a	665
3.2 Criterios para la búsqueda de información	668
3.3 Áreas de intervención en la relación de ayuda entre iguales ..	673
4. Recursos bio-psico-sociales para la educación entre iguales	676
4.1 Ámbito clínico	676
4.1.1 VIH e ITS	677
4.1.2 Investigación y ensayos clínicos	683
4.2 Ámbito sociosanitario	686
4.2.1 Sistema sanitario público	686
4.2.2 Prestaciones sociosanitarias para personas con VIH	692
4.3 Ámbito legal, laboral y derechos humanos	697
4.3.1 Promoción de los derechos humanos	697
4.3.2 Asesoramiento laboral y legal	699
Resumen	702
Ejercicios de autoevaluación	703
Soluciones	704
Lecturas recomendadas	705
Referencias	706

TEMA 3

LA INFECCIÓN POR VIH: ASPECTOS BÁSICOS, ABORDAJE CLÍNICO Y TERAPÉUTICO

Ángeles Jaén

Objetivos

1. Entender de forma genérica qué es el VIH, su origen, estructura, características genéticas y ciclo vital.
2. Conocer la historia natural del VIH y sus diferentes fases en el proceso de infección.
3. Saber cómo se realiza la detección del VIH y los criterios diagnósticos.
4. Conocer cuál es la actuación clínica en el momento del diagnóstico de VIH y durante su seguimiento.
5. Saber qué es un tratamiento antirretroviral, para qué se utiliza, qué fármacos y tipos de familias hay y cómo actúan.
6. Adquirir unos conocimientos sobre las recomendaciones actuales en relación al tratamiento antirretroviral.

1. INTRODUCCIÓN

Conocer las características del agente causal del VIH, su origen, aspectos estructurales y su ciclo de reproducción, nos ayuda a entender los mecanismos de actuación de los tratamientos antirretrovirales combinados de alta efectividad (TAR) para controlar el virus, las dificultades para su erradicación y la obtención de una vacuna efectiva. La infección por VIH sin un tratamiento evoluciona a sida y a muerte, presentando varias fases clínico-inmunológicas con características diferenciales. Los marcadores biológicos de la infección por VIH nos permiten diseñar pruebas para su detección y diagnóstico. El diagnóstico de VIH requiere de una prueba de cribado y una prueba confirmatoria serológica. En el caso de la infección aguda o en lactantes menores de 18 meses pueden ser necesarias otro tipo de pruebas que detecten el propio virus o sus antígenos. En el momento del diagnóstico y durante el seguimiento clínico

de la persona se han de realizar de forma periódica una serie de análisis y pruebas para saber el estado de la infección por VIH, la situación analítica de la que parte la persona (basal) y si existen otras coinfecciones o comorbilidades. El TAR aunque no cura el VIH permite controlar la replicación del virus permitiendo una mayor calidad y esperanza de vida. Además, disminuye el riesgo de transmisión a otras personas. Hoy en día, las diferentes sociedades científicas y la Organización Mundial de la Salud (OMS) coinciden en la recomendación de iniciar el TAR en todas las personas con VIH independientemente de su estado virológico, inmunológico o las comorbilidades que presente. El TAR debe iniciarse con al menos tres fármacos de dos familias diferentes.

2. ASPECTOS BÁSICOS DEL VIH

2.1. ¿Qué es el VIH? ¿Existen varias clases de VIH?

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el agente etiológico que causa el Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana (sida). El VIH solo afecta a la especie humana pero existen otros retrovirus muy semejantes como el VIS (Virus de la Inmunodeficiencia del Simio) que afecta a los simios. El VIH es un lentivirus de la familia de los retrovirus. Estos se caracterizan por ser virus con envuelta que presentan un genoma de Ácido Ribonucleico (ARN) monocatenario. Estos virus entran en una célula huésped y en el citoplasma, sintetizan ADN a partir de su ARN mediante la enzima transcriptasa reversa, la cual es codificada por el propio virus. Este ADN se transloca al núcleo donde se integra en el ADN del huésped y utiliza su maquinaria con el fin de replicarse y dar lugar a numerosas partículas virales.

Este proceso de replicación viral es muy agresivo puesto que el VIH acaba destruyendo a la célula infectada después de utilizarla. Los nuevos virus producidos infectarán a nuevas células completándose de esta manera el ciclo vital del VIH.

Existen dos tipos de VIH, el VIH₁, que es el más frecuente y más agresivo, y el VIH₂ menos agresivo y que se observa básicamente en África Occidental. A su vez existen 4 grupos diferentes de VIH₁: M, N, O y P. El grupo M (main, principal) tiene a su vez 11 subtipos no recombinantes (A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J y K). También, se producen

formas recombinantes del virus (CRF), cuando dos virus de diferentes subtipos co-infectan a una misma persona. La prevalencia de los CRF ha aumentado mucho en los últimos años en España y otros países europeos, debido al aumento de la población originaria de otros países (Yebra *et al.*, 2012).

En Europa Occidental y Norteamérica, y la mayoría de países de Latinoamérica y Caribe predomina el subtipo B. El subtipo A predomina en Europa del Este, pero es el subtipo C el causante de más de la mitad de las infecciones a nivel mundial y predomina en África del Sur, Etiopía e India (Kanki *et al.*, 1999).

2.2. Origen del VIH

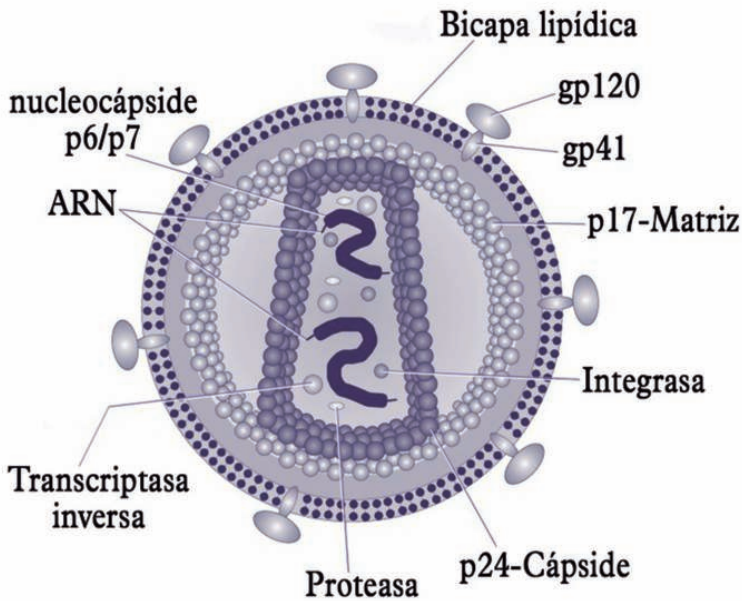
El origen de la actual epidemia VIH/sida se atribuye a la transmisión del VIS de simios al hombre. Esta primera infección se estableció en el continente africano donde se expandió inicialmente, para posteriormente expandirse a nivel mundial. Un estudio publicado en la prestigiosa revista *Science*, ha reconstruido la historia genética del VIH, ubicando el origen en Kinshasa, la capital de la República Democrática del Congo, y ha estimado que se produjo alrededor de 1920 (Faria *et al.*, 2014). Los autores del estudio, sugieren que entre 1920 y 1950 se habrían dado las condiciones ideales para que el virus se expandiera vertiginosamente, incluyendo la urbanización, la red ferroviaria construida en Kinshasa —que era una de las ciudades mejor comunicadas en esa época—, los cambios en el comportamiento de las trabajadoras sexuales, y la utilización poco higiénica de las agujas que se usaban para tratar otras enfermedades.

2.3. Estructura del VIH y ciclo vital

2.3.1. ¿Cuál es la estructura del VIH?

Una partícula infecciosa del virus del VIH tiene forma esférica y mide entre 80 y 120 nanómetros (nm). Está estructurada en 3 capas. En el interior contiene 2 hebras de ARN idénticas empaquetadas en un núcleo de proteínas virales y rodeadas de una membrana (bicapa lipídica). Las hebras de ARN están contenidas dentro de la nucleocápside

(tiene forma cónica y está formada por 1200-2500 copias de la proteína viral p24) juntamente con los enzimas necesarios para formar nuevas partículas virales y que no se encuentran en la célula huésped como son la: Transcriptasa Inversa, Proteasa e Integrasa. La nucleocápside está rodeada por una matriz (cápside icosaédrica) compuesta de la proteína viral p17. La matriz está a su vez rodeada por una bicapa lipídica derivada de la gemación de la nucleocápside del interior al exterior de la célula huésped. En la bicapa lipídica se incluyen las proteínas virales gp41 y gp120 organizadas en tríos que permitirán la infección de nuevas células (Sánchez-Merino, Ferreira y Yuste, 2013) (figura 1).



Dibujo original de Daniel Beyer, adaptado por Luis Fernández García (CC BY-SA 3.0). Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Virus_de_la_inmunodeficiencia_humana#/media/File:HI-viri%C3%B3n.png.

Figura 1. Estructura del virus.

Así, la estructura del VIH de forma general se compone de fuera hacia dentro:

1. Una bicapa lipídica (membrana) que rodea la nucleocápside. La membrana contiene las proteínas virales gp41 y gp120.

2. Una matriz formada por la proteína viral p17.
3. Una nucleocápside formada por la proteína viral p24.
4. Dos hebras de ARN y proteínas virales no contenidas en la célula huésped.

2.3.2. Respuesta inmunitaria a la infección por VIH

La infección del VIH depende de varios factores en relación al propio virus y en relación al huésped que ya han sido comentados (ver apartado «5.2. Conceptos básicos en la transmisión de enfermedades infecciosas. Vías de transmisión del VIH» del capítulo 1).

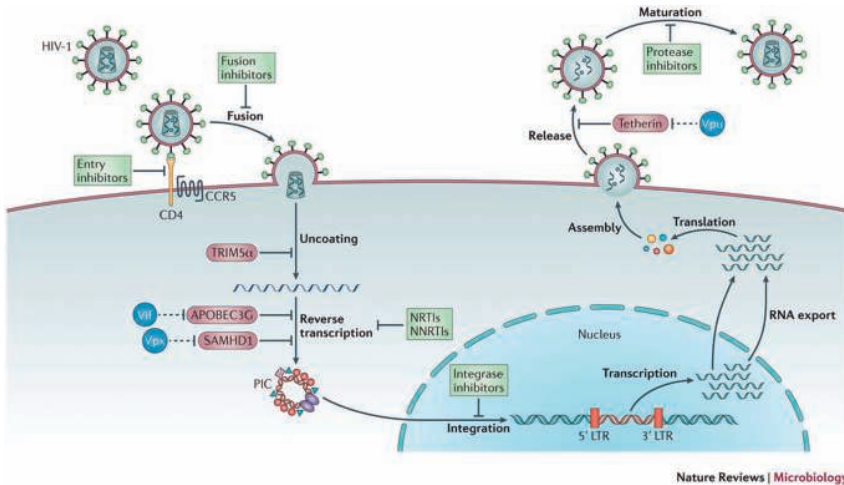
El sistema inmunitario es el conjunto de estructuras y procesos biológicos que se dan en el interior de un organismo y que le protege contra enfermedades identificando y eliminando células patógenas y cancerosas. El sistema inmunitario se divide en dos ramas: 1) la innata que tiene una respuesta no específica y 2) la adaptativa, que crea una respuesta específica contra un patógeno. Las células del sistema inmunitario adaptativo son los linfocitos, un tipo de leucocito (célula sanguínea).

Los linfocitos se subdividen en 2 clases: 1) los linfocitos B que están involucradas en la respuesta humoral (crean anticuerpos) y 2) los linfocitos T que mediarán la respuesta celular. Ambas respuestas tienen el mismo objetivo de intentar eliminar o neutralizar los agentes externos potencialmente dañinos para el organismo. Hay 2 tipos de linfocitos T, los CD8⁺, que son las células «asesinas» (citotóxicas) y los CD4⁺ o *helper*. Los linfocitos T CD4⁺ son la célula diana del VIH y tienen un papel predominante en el curso de la infección.

En la infección por VIH, el sistema inmunitario crea en primer lugar una respuesta celular (1-2 semanas post-infección) y a continuación crea una respuesta humoral (entre 4 y 8 semanas post-infección). Cuando se produce la infección por VIH, el sistema inmunitario reacciona al antígeno viral (proteína que desencadena una respuesta inmunológica) con la activación de los linfocitos T CD8⁺, los cuales a su vez activan a los linfocitos B que producen anticuerpos que intentan eliminar el virus, pero que en este caso no lo consiguen.

2.3.3. Ciclo vital del VIH

La figura 2 ilustra los principales pasos en el ciclo de vida del VIH. Estos incluyen una serie de etapas necesarias: desde la entrada del virus a las células, la replicación e integración del ADN en las células afectadas, la creación de nuevas partículas virales y su maduración para convertirse en viriones con capacidad infectiva.



Fuente: Barré-Sinoussi, Ross y Delfraissy (2013). Figura disponible en: http://www.nature.com/nrmicro/journal/v11/n12/fig_tab/nrmicro3132_F2.html, reproducido con permiso de Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Microbiology (Nature Publishing Group), copyright (2013).

Figura 2. Ciclo vital del VIH.

A continuación explicaremos en más detalle los diferentes pasos o estadios en el ciclo de vida del VIH.

¿Cómo entra el VIH a las células?

La entrada del virus del VIH al linfocito T CD4⁺ es un proceso secuencial. En primer lugar la proteína viral gp160 (gp120+gp41) reconoce el receptor CD4 de la superficie celular. La interacción con el receptor CD4 es condición indispensable pero no suficiente para la entrada del VIH. Se requiere la interacción con otra macromolécula denominada co-receptor. Los co-receptores más comunes son CCR5 y CXCR4, y el virus puede usar uno u otro para entrar, o incluso ambos. Según el receptor que utilice el virus para entrar se habla de un tropismo u otro. Esto tiene importancia, como veremos más adelante, en según qué fármacos que actúan

a este nivel de co-receptores utilizar para impedir la entrada del virus. La interacción entre proteínas virales y receptores del CD4 da lugar a una serie de cambios de conformación de estas proteínas que permiten que la membrana viral y celular se unan (*fusión*) y de esta manera el núcleo del VIH entra al citoplasma (parte de la célula contenida entre el núcleo y la membrana) del CD4 (Alcamí *et al.*, 2013).

¿Cómo se replica el VIH?

Aunque la partícula viral se encuentra ya en la célula, esta no puede replicarse ya que su material genético no está accesible. En primer lugar se debe liberar el material genético. Para ello las proteínas de la cápside se desensamblan y liberan el genoma viral. La *transcriptasa inversa* convierte el ARN viral en ADN (ADN proviral). Este ADN viral entra en el núcleo de la célula T CD4⁺ y se integra en el genoma de la célula hospedadora mediante la *integrasa*. A partir de este momento el VIH puede comportarse de 3 formas diferentes: 1) permanecer latente, 2) replicarse de forma controlada o 3) replicarse de forma masiva.

El proceso de replicación comienza con la *transcripción* del genoma viral llevado a cabo por enzimas celulares. La expresión de la proteína viral Tat aumenta la tasa de expresión del genoma del VIH y permite la elongación completa del ARN. Este ARN debe ser transportado y procesado en el citoplasma para que sea funcional. Además, se producirán las proteínas virales codificadas en el ARN viral y necesarias para la producción de más partículas virales infectivas.

La maduración final de los viriones y el ensamblaje correcto de las proteínas virales se produce en el momento final del ciclo infectivo, durante la gemación de los virus a través de la membrana celular. El ensamblaje de las proteínas virales es un proceso muy complejo en el que participan numerosos factores celulares, entre ellos interviene la *proteasa* viral que corta las proteínas precursoras en proteínas maduras formando el virión infectivo (Levy, 1993).

2.4. Mecanismos de escape del VIH

¿Cuáles son los mecanismos de escape viral?

Cada familia de virus desarrolla unos mecanismos para escaparse del sistema inmunológico del huésped. El VIH, como otros virus de la

familia lentivirus, cuenta con los siguientes mecanismos de escape viral principales (Alcamí *et al.*, 2013):

1. La capacidad de entrar rápidamente en fase de latencia en los reservorios infectados. De esta forma escapa al sistema inmunitario al no expresar productos virales en su membrana, que son antígenos ante los cuales se producirían anticuerpos neutralizantes.
2. La gran variabilidad/diversidad genética, debida a una alta frecuencia de mutación causada por el grado alto de error de la transcriptasa inversa.
3. El enmascaramiento de proteínas de la cubierta del virus. Estas proteínas son claves para la unión a receptores de la célula a la que infectan. Al ocultar estas proteínas dificultan al sistema inmunitario la creación de anticuerpos específicos para las mismas y por tanto para poder neutralizar el virus.
4. Producción de proteínas que son capaces de sobrepasar los mecanismos que poseen las células para evitar la replicación de los virus en su interior.

La presencia de estos mecanismos de escape del VIH nos da una idea de la dificultad del organismo para erradicar el virus y la dificultad para la obtención de vacunas.

3. HISTORIA NATURAL DEL VIH

La infección por el VIH es persistente y causa replicación viral y enfermedad crónica. En la infección por VIH de forma natural y sin intervención terapéutica se observan tres períodos clínicos. Después de la infección aguda o primoinfección (que puede ser con o sin síntomas), se produce una fase crónica sin síntomas evidentes de enfermedad que dura entre 7 y 10 años, tras la que aparecerán alguna(s) de las enfermedades oportunistas que nos definirán lo que conocemos como sida, con consecuencias fatales hacia la muerte en uno o dos años de evolución. La aparición de sida se produce cuando el sistema inmunitario, debido a la hiperactivación sostenida durante años, acaba agotándose (Gatell y Zamora, 2013).