

Rev Biomed 2001; 12:47-62.

V Simposio de Actualización: SIDA 2000.

Simposio

Coordinador: Renán A. Góngora-Biachi¹.

Participantes: Nina Valadez-González¹, Carlos Castro-Sansores¹, Alejandro Guerrero-Flores², Ligia Vera-Gamboa¹.

¹Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán. ²Hospital Regional “Mérida”, ISSSTE. Mérida, Yucatán, México.

TENDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS ACTUALES DEL SIDA EN LA PENINSULA DE YUCATÁN.

R A Góngora-Biachi.

Introducción.

En verano de 1983, dos años después del reconocimiento del Síndrome de Inmunodeficia adquirida (SIDA) en los Estados Unidos de Norteamérica, fueron identificados los dos primeros casos de SIDA en Yucatán, México (1). En 1985, el desconocimiento de este síndrome, de su impacto epidemiológico y de sus consecuencias, motivaron el inicio de una línea de investigación por parte del Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” de la Universidad Autónoma de Yucatán. En esta revisión se analizan

los resultados de los estudios epidemiológicos de este programa de investigación en los últimos quince años.

Grupos con prácticas de riesgo.

Los primeros estudios realizados en Yucatán, México, definieron el impacto de la infección en personas con prácticas de riesgo. Así, de septiembre de 1985 a octubre de 1986, se estudiaron a 61 hombres con preferencias homosexuales, residentes de la ciudad de Mérida, Yucatán. Su edad promedio fue de 27 años. En 15 sujetos (24.6%) se encontraron anticuerpos contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (Ac-VIH) y hubo relación directa entre la seropositividad y el nivel socioeconómico medio y alto ($p < 0.003$) y el hecho de tener prácticas sexuales con extranjeros ($p = 0.026$). En dos sujetos se catalogó la infección en clase II (asintomáticos), en 6 sujetos en clase III (linfadenopatía generalizada) y en 13 en clase IV (casos con Sida) (2). Este estudio

*Simposio efectuado el 23 y 24 de noviembre de 2000, en Mérida, Yucatán, México, organizado por el Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” de la Universidad Autónoma de Yucatán y la Asociación Peninsular de Infectología y Microbiología Clínica, A.C.

Solicitud de sobretiros: M.C. Renán A. Góngora-Biachi, Depto. de Hematología, Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán, Ave. Itzáes N° 490, C.P. 97000, Mérida, Yucatán, México. Correo electrónico: gbiachi@tunku.uady.mx

puso en evidencia que la presencia del VIH en la región no era un evento reciente, ya que la presencia de casos con expresión del Sida implicaba antigüedad en el proceso de infección. Además denotaba que para esa época (1985-86) predominaba un patrón tipo III de la OMS, es decir la infección requería de "importación". Sin embargo, estudios posteriores demostraron que a partir de 1988 la dinámica de transmisión del VIH dependía ya de casos autóctonos con un patrón de transmisión tipo I (homosexual/bisexual) y ya no se asociaba a niveles socioeconómicos altos (1). En la actualidad (2000) este patrón de transmisión es el que predomina y Yucatán es el estado de más alta prevalencia de transmisión tipo I en la República Mexicana (3).

Así mismo, entre agosto de 1987 a febrero 1988 se reclutaron en forma voluntaria 60 homosexuales masculinos residentes de Cancún, Q. Roo. Se encontraron Ac-VIH en seis sujetos (10 %). La prevalencia (10%) fue menor a la observada en otras ciudades del país (de 20 a 25 %) (4).

Para identificar la extensión de la infección por el VIH y factores de riesgo entre trabajadoras sexuales del estado de Yucatán, se realizó un primer estudio epidemiológico de febrero a agosto de 1986 en 112 mujeres que ejercían en la ciudad de Mérida, Yucatán y sólo se encontró evidencia de infección en una de ellas (prevalencia de 0.8%) (5). La ampliación de este estudio fue a través de tres cohortes en la ciudad de Mérida y dos en zonas rurales (Tekax y Buctzotz) de este mismo estado mexicano (6). Se reclutaron a 543 trabajadoras sexuales que no eran drogadictas intravenosas y se agruparon en tres cohortes urbanas (cohorte 1 n=97 estudiada de 1987 a 1988; cohorte 2 n=240, estudiada de 1989 a 1991; cohorte 3 n=100, estudiada durante 1992) y una cohorte rural estudiada de 1990 a 1992). Solamente dos de estas mujeres de las cohortes 1 y 2 respectivamente tuvieron Ac-VIH-1 (prevalencia de 0.36%). Se identificaron los siguientes factores considerados de riesgo para la infección del VIH: analfabetismo (38%), transfusión sanguínea (13%), tatuajes (5%),

enfermedades de transmisión sexual (ETS) (31%), ausencia del uso del condón en las prácticas sexuales (46%) y el número de parejas sexuales por mes (promedio 36, intervalo 2-156). La baja prevalencia de infección del VIH-1 entre esta población se atribuyó a la ausencia del uso de drogas intravenosas y al hecho de las relaciones sexuales con hombres bisexuales es infrecuente entre estas trabajadoras sexuales.

Dos estudios realizados en 1989 y 1990, demostraron que el retrovirus prevalente en esta población era el virus linfotrópico de células T humanas tipo II (HTLV-II), con una prevalencia de 1.8% a 3.6%, es decir diez veces más que el VIH-1 y también entre 5 y 10 veces más que la prevalencia obtenida del HTLV-II entre población general (7, 8).

Donantes de sangre y pacientes politransfundidos.

Un estudio centinela realizado de enero de 1989 a julio de 1990 entre 26,865 donantes de sangre voluntarios y familiares, se encontró una prevalencia confirmada de infección por VIH-1 de 0.09% (23/26,865), a diferencia del HTLV-I/II que fue de 0.33% (6/1,821) ($p=0.005$) (9). La prevalencia reportada durante 1997 por el Centro Estatal de la transfusión Sanguínea para el VIH-1 fue de 0.15%.

Una evaluación realizada entre enero de 1992 y mayo de 1993 entre 140 paciente politransfundidos, no encontró evidencia de infección de ninguno de estos retrovirus (10). De hecho la transmisión del VIH-1 por ruta sanguínea ha sido un evento infrecuente en el Estado de Yucatán (14/953 casos, 1.5%, a junio de 1999. De estos casos 6, 42%, fueron transfundidos en otros estado del país: 2 casos en Jalisco, 1 en el Estado de México y 2 en el Distrito Federal).

El impacto de la epidemia en la mujer.

A nivel mundial y nacional (11, 12) el impacto de la epidemia en las mujeres ha sido evidente desde 1993. Yucatán no ha sido la excepción. En un estudio realizado de sept. de 1985

a diciembre de 1989 (13), para conocer la prevalencia y los factores asociados a la transmisión del VIH-1 en un grupo de parejas heterosexuales, se incluyeron 21 pacientes adultos (17 hombres y 4 mujeres) con diagnóstico inicial de infección por el VIH-1 (IVIH) y sus respectivos cónyuges. Los siguientes datos fueron evaluados para definir si alguno se asociaba al riesgo de transmisión del VIH-1: tipo y tiempo de unión conyugal, tipo y promedio de prácticas sexuales/mes, etapa de la IVIH del caso, enfermedades de transmisión sexual y presencia de úlceras genitales. En 15/17 casos masculinos, el antecedente de bisexualidad estuvo presente y en 2/17, las prácticas heterosexuales con prostitutas. Los casos femeninos se infectaron por transfusión (dos casos), drogadicción intravenosa (un caso). 17 casos (81%) llenaban criterio de Sida al diagnóstico de IVIH. La IVIH se detectó en 8 de 17 cónyuges femeninos (47%) y estuvo ausente en los cuatro cónyuges masculinos. No se encontró relación entre las variables encuestadas y la IVIH. La prevalencia de transmisión heterosexual del VIH-1, en este estudio, fue del 38%. El número reducido de casos femeninos impidió evaluar la efectividad de transmisión mujer a hombre. Las prácticas bisexuales fueron la causa de infección predominante en los casos masculinos y en consecuencia, la causa indirecta de IVH entre las mujeres.

Un estudio centinela realizado entre 798 mujeres que voluntariamente aceptaron a participar y que asistieron a la clínica de planificación familiar del Centro de Salud de Mérida, Yucatán, entre septiembre de 1989 y mayo de 1990, encontró tres mujeres con evidencia de Ac-VIH (0.37%) y en estos casos el antecedente de prácticas bisexuales en su cónyuge estuvo presente (14).

Entre marzo de 1994 y noviembre de 1997, un estudio entre 251 parejas heterosexuales que acudieron voluntariamente a realizarse la determinación de Ac-VIH como evaluación prenupcial, se encontró un caso seropositivo (prevalencia 0.2%), que correspondió a un hombre de 24 años, con antecedentes de bisexualidad. A

pesar de que la pareja había tenido relaciones sexuales sin protección, la mujer no se había infectado y 29 meses después del matrimonio, utilizando condón, no había evidencia de infección en esta mujer (15).

Estos estudios sugieren que a diferencia de otros estados del país, en donde el patrón de transmisión heterosexual se ha presentado (es decir participación tanto del hombre como de la mujer en la transmisión del VIH), en Yucatán las mujeres son infectadas preferentemente por sus cónyuges bisexuales y al ser la mayoría de ellas monogámicas, no han participado en forma efectiva en la diseminación del VIH.

La dinámica de la epidemia en Yucatán.

Desde el reporte de los dos primeros casos de Sida en Yucatán en 1983, hasta octubre de 2000 habían registrado 1,142 casos de este síndrome en Yucatán y el impacto letal de esta epidemia se manifiesta por el hecho de que el 69% de estos casos ya han fallecido.

La epidemia en Yucatán ha tenido tres etapas en las que se identifican algunas características especiales: de 1983 a 1987, de 1998 a 1992 y de 1993 a la fecha. Por otro lado, si consideramos el número de habitantes y la actividad preferente de las poblaciones de los 60 municipios que han reportados al menos un caso de Sida, podemos agruparlos en tres categorías diferentes: el municipio de Mérida, municipios con áreas geostadísticas básicas urbanas (área que se encuentra dentro de una localidad urbana, cuyo uso del suelo no es forestal ni agropecuario en forma preferente y que forma parte de municipios de más de 4,000 habitantes) (“municipios urbanos”) y los municipios con áreas geostadísticas básicas rurales (con menos de 2,500 habitantes y con actividad preferentemente agropecuaria (“municipios rurales”). De un total de 756 casos de los que conocemos su lugar de residencia, 625 (82.7%) eran residentes de Mérida, 76 (10%) de otros municipios urbanos y 55 (7.2%) de municipios rurales.

De 1983 a 1987 prácticamente todos los casos de Sida eran residentes del municipio de Mérida y la epidemia se inició en hombres con preferencia homosexual y bisexual y asociada a prácticas sexuales con extranjeros o en el extranjero. Por esa razón los primeros casos de Sida se asociaron a nivel socioeconómico medio o alto. En este lapso (1983-87) se registraron el 4.5% del total de los casos que corresponden a Mérida y en las otras poblaciones urbanas sólo se identificó un caso y en la zona rural ninguno.

En Mérida el crecimiento de la epidemia ha sido en ascenso: 28 casos de 1983-87 (4.5%), 209 (33%) entre 1988-92 y 388 (62%) entre 1993 a julio 98. El crecimiento en los otros municipios urbanos ha sido similar proporcionalmente: 33% de los casos de 1988-92 y 66% de 1993-98. La tendencia en las zonas rurales ha sido estable, con 49% de los casos de 1988-92 y 51% de 1993-98. Mérida tiene una tasa por cien mil habitantes de 96.2 casos, los otros municipios urbanos de 18.4 y en los rurales de 11.2.

Cuando se analiza la relación de casos de hombre/mujer en Mérida se observa una razón de 10:1, en los otros municipios urbanos de 12.5:1 y en los rurales de 8:1. En los municipios urbanos fuera de Mérida se reportaron casos de mujeres mayores de 14 años a partir de 1993, mientras que en la zona rural desde 1989 y en Mérida desde 1985. Un comportamiento uniforme en las tres zonas es que la mayoría de las mujeres mayores de 14 años (75% en Mérida y 83% en las otras zonas), fueron infectadas por sus cónyuges, que en la mayoría de los casos tenían antecedentes de prácticas bisexuales. En las tres zonas aún predomina el patrón de transmisión tipo I de la OMS (a través de prácticas homosexuales y bisexuales y como consecuencia esposas e hijos infectados).

En el municipio de Mérida el 61% de los casos de Sida tenían entre 15 y 34 años, en otros municipios urbanos esta cifra fue del 71% y en el rural del 72%. Es decir si consideramos que para el desarrollo del Sida se requiere de 3 a 12 años,

podemos concluir que estos pacientes se han infectado -la mayoría de ellos- en la tercera década de su vida.

En conclusión, Mérida sigue siendo el epicentro de la epidemia de Sida en Yucatán. Los municipios urbanos del interior del estado han tenido un crecimiento de casos de Sida proporcionalmente similar al del municipio de Mérida a partir de 1988. Sin embargo los municipios rurales la incidencia de casos de Sida ha sido similar en el período de 1988-92 y en el de 1993-98. El impacto de la epidemia en gente joven y mujeres con esposos bisexuales es otra de las características de la epidemia del Sida en Yucatán.

GRUPOS Y SUBTIPOS DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1.

N Valadez-González.

El VIH se caracteriza por un alto grado de variabilidad genética *in vivo*. Los estudios de la filogenia de los distintos aislados virales reportados en la literatura tanto para secuencias del gen *gag* como para *env* han revelado la existencia de 3 grupos genéticos M, O y N (1)

El grupo M es el más prevalente e incluye 10 subtipos (A-J.) y 4 formas recombinantes (AB, AE, AG, AGI). Cada subtipo está formado por virus cuyas secuencias presentan porcentajes de divergencia a nivel nucleotídico de entre el 7 y 20 %, mientras que las divergencias entre 2 subtipos son del 20 al 35% (2).

El subtipo B es el predominante en Europa y Norte América, los subtipos no B y las formas recombinantes son más comunes en países en desarrollo. El subtipo A comprende virus aislados en África Central y el Oeste de África, el C, en el sur de África, África Central e India, el D en Tailandia, subtipo E en África Central y el F en Rumania, Brasil y Argentina (1-6)

Con el objetivo de identificar el grupo y subtipo de cepas de VIH-1 de un grupo de pacientes de Yucatán, México, se realizó el estudio

de 13 sujetos de los cuales se obtuvo una muestra de sangre y se realizó la extracción de DNA, con el cual se amplificó una región del gen *env* correspondiente a la gp41, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) anidada con los iniciadores gp40F-gp41R y gp46F2-gp47R2. Posteriormente se llevó a cabo la reacción de secuenciación con el estuche Big Dye Terminator en un secuenciador automático ABI PRISM 377 (Applied Biosystems, Foster City, CA). En todos los casos se amplificó un fragmento de 461 pb, que corresponde aproximadamente al 40% de la proteína transmembranal (gp41) del VIH-1. Las secuencias de nucleótidos obtenidas fueron alineadas utilizando el programa de alineamiento múltiple de secuencias CLUSTALW. Los árboles filogenéticos se construyeron por el método *neighbor-joining* implementado con el paquete Phylip 3.5c, posterior a la exclusión de gaps. El alineamiento de las secuencias de nucleótidos con las cepas de diferentes subtipos del grupo M y cepas del grupo O, mostró que las 13 cepas estudiadas se agrupan con las cepas de referencia del grupo B incluidas, BHXB2 y BWEAU. Por lo que todas las muestras analizadas corresponden al grupo M Subtipo B de VIH-1.

La comparación de las secuencias de aminoácidos deducidas de las secuencias de nucleótidos, mostró un alto grado de conservación entre las cepas, no encontrando mutaciones en los dominios involucrados en la inducción de anticuerpos y de respuesta inmune celular, así como en otras regiones importantes para la entrada del VIH a la célula como es el dominio de fusión, señales de endocitosis y unión de calmodulina.

Nuestros resultados confirman los estudios realizados en un grupo de pacientes del Centro de la República Mexicana (Gudiño JC. Estudio comparativo de secuencias de la región variable 3 –dominio principal de neutralización- de virus HIV-1 en México. Tesis, UNAM, México, D.F. 1994), en el cual encuentran que las cepas analizadas corresponden al subtipo B y también concuerdan con los reportes de la literatura mundial de que el

Subtipo B, es el más prevalente en América, Estados Unidos y Europa.

MARCADORES GENETICOS DE PROGRESION Y NO PROGRESION DE LA INFECCION POR EL VIH.

N Valadez-González.

Recientemente se han reportado diversas variantes genéticas humanas que afectan la infección por el VIH o la velocidad de progresión al SIDA. Se han identificado 8 genes, de los cuales 4 corresponden a receptores de quimioquinas, 3 genes de clase HLA y un inhibidor de citocinas (1-10). Cada uno presenta diferentes efectos en la progresión de la enfermedad por el VIH.

El receptor CCR5 y la IL-10 muestran un efecto en la susceptibilidad a la infección. Cuatro de las variantes genéticas identificadas residen o se encuentran cerca de los receptores de quimioquinas.

CCR5.- La mutación CCR5 32 es una delección de 32 pares de bases que ocasiona un cambio de marco de lectura, lo que resulta en una terminación temprana de la traducción y como consecuencia se obtiene una proteína que carece de los 3 últimos segmentos transmembranales del receptor, la cual no es funcional (5), por lo que el genotipo homocigoto CCR5 32 /32, se ha asociado a resistencia a la infección por el VIH .

En las personas infectadas con genotipo heterocigoto CCR5+/32La progresión a SIDA es 2 a 4 años más lenta en comparación con los normales. También se ha observado que el genotipo heterocigoto limita apreciablemente el desarrollo de linfomas (6).

Los homocigotos con haplotipo CCR5 P1/P1 de la región promotora del gen CCR5 esta asociada con progresión a SIDA 2 a 4 años más rápidamente que la observada con otros alelos en la región promotora. Tanto las mutaciones de la región codificadora como de la promotora presentan su efecto alterando la cantidad de

receptores CCR5 afectando la susceptibilidad de las células del huésped a la infección con VIH, 32 por la disminución y P! por el aumento en la disponibilidad del CCR5 (7).

CCR2.- El polimorfismo CCR2-64I se debe a un cambio conservativo del aminoácido valina por isoleucina, en la posición 64 del primer dominio transmembranal de CCR2. El genotipo heterocigoto CCR2+/64I está asociado con una progresión más lenta a SIDA, con un retraso de aproximadamente 2 a 4 años, similar al CCR5+/d32, pero aparentemente como consecuencia de una interacción de los productos del alelo CCR2 con péptidos CCR5 dentro de las células T, afectando indirectamente la disponibilidad del CCR5 para la unión del VIH (8,11).

SDF1.- La mutación SDF1 está localizada en la región 3' no traducida del gen que codifica el ligando (factor derivado del estroma) para el CXCR4, el correceptor utilizado por cepas de VIH con tropismo por células T (X4) en etapas tardías de la enfermedad. El genotipo homocigoto SDF1 3'A presenta un efecto fuerte en retrasar la progresión a SIDA (varias veces mayor que las variantes CCR5 o CCR2). El mecanismo de acción aún no se ha probado pero podría reflejar una sobre-expresión tejida específica de SDF de tal manera que bloquea los receptores CXCR4 y previene la aparición de las cepas de VIH X4 de la etapa tardía (8).

La protección asociada con la combinación genotípica de SDF1 y CCR5 o CCR2 es considerable, causando retraso de 10 a 15 años para el desarrollo de SIDA entre aquellos individuos afortunados que tienen protección genética múltiple de SDF1 3'A/3'A más CCR5+/d32 o CCR2+/&4I (8).

IL-10.- El polimorfismo IL10 5'A es una variante en la región promotora del gen que codifica para la IL-10, cuyo producto se sabe que inhibe macrófagos, linfocitos T, la replicación del

VIH. Este polimorfismo se asocia con una producción reducida de IL-10 y una progresión rápida a SIDA tanto en homocigotos (IL10 5'A/5'A) como en heterocigotos (IL10+/5'A), indicando un efecto dominante en la progresión a SIDA. Además los portadores del alelo IL10 5'A presentan un riesgo aumentado para la infección por VIH (9).

Genes HLA Clase I.- Estudios recientes que utilizan la tipificación molecular de alelos HLA han demostrado un fuerte efecto de la heterocigosidad de locus en la velocidad de progresión a SIDA. Aquellos individuos que presentan heterocigosidad para cualquier combinación de alelos HLA-A, -B o -C, el SIDA se retrasa significativamente más tiempo que entre aquellos que son homocigotos para uno o más de estos loci. Además, se ha demostrado que 2 alelos -HLA B*35 y Cw*04 – son factor de riesgo para progresión rápida a SIDA, así como que otros 60 alelos pueden tener poco o ningún efecto (9).

Implicaciones terapéuticas.- La identificación de correceptores ha generado nuevas estrategias para combatir el VIH, a nivel tanto de tratamiento de personas infectadas como en la prevención de la transmisión. La mayoría aún en etapa de desarrollo, aunque algunos han progresado a pruebas clínicas.

Se han descrito varias clases de agentes bloqueadores de correceptores, como son las quimioquinas naturales y sus derivados, así como péptidos sintéticos basados en quimioquinas, que se unen para inhibir la fusión, entrada e infección mediada por el receptor correspondiente, como es el caso de los ligandos del CXCR4 (12,13), CCR5 (14,15) y CCR3 (16), entre otros. Otra clase de agentes bloqueadores son los anticuerpos monoclonales anti-correceptor que inhiben la entrada del VIH, como son los anticuerpos monoclonales murinos con actividad inhibitoria del VIH-1 para el CXCR4 (17), CCR5 (18,19) y CCR3 (20). Los cuales pueden ser humanizados y

probados por su potencial utilidad clínica.

Otro enfoque terapéutico involucra la modulación de la expresión del correceptor. Un ejemplo es la activación *ex vivo* de linfocitos T CD4+ con anticuerpos contra CD3 y CD28 (21). Las células tratadas así son refractarias a la infección con cepas R5 pero susceptibles a virus X4, consistente con el patrón de expresión de correceptores.

Se han sugerido varias estrategias en el contexto de terapias génicas, con el objeto de depletar los correceptores de la superficie de las células blanco, mediante ribozimas y DNA antisentido (22).

Alternativamente la proteína puede ser el blanco. Una estrategia involucra la expresión de una "intraquina", una quimioquina sintetizada por ingeniería genética con una señal de retención en retículo endoplásmico en su extremo carboxilo terminal, de forma que atrapa los correceptores recién sintetizados, evitando su expresión en la superficie celular, haciendo a la célula refractaria a la infección por VIH. Ya se han descrito intraquinas para disminuir la expresión de CXCR4 (23) y CCR5 (24).

SÍNDROME DE LIPODISTROFIA Y TRASTORNOS METABÓLICOS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIH.

C Castro-Sansores.

Introducción.

Como parte del curso clínico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) asociado a la terapia antiretroviral altamente activa (HAART), se ha descrito con frecuencia la presencia de anormalidades metabólicas y morfológicas, particularmente en aquellos pacientes que tienen una adecuada recuperación de su estado inmunológico y una supresión virológica efectiva (1). Esta comunicación revisa los conocimientos más recientes en relación a estos cambios asociados a la VIH.

Características clínicas.

Los cambios clínicos que se observan afectan principalmente a la distribución de la grasa corporal. Los pacientes que sufren estos cambios presentan un incremento en la circunferencia abdominal, al mismo tiempo que observan depósitos de grasa a nivel dorso cervical dando origen a la característica "giba de búfalo". De igual modo se presentan depósitos grasos en las áreas axilares y en las mujeres, aumento del tamaño de los senos debido a un aumento en el tejido mamario graso. Conjuntamente se presenta un adelgazamiento de las extremidades, a menudo acompañado de un incremento en la prominencia de las venas en las piernas y los brazos, así como un arrugamiento de la piel con pérdida del tejido celular subcutáneo en las mejillas y los surcos nasolabiales (2).

Mediante estudios de tomografía computada o resonancia magnética se ha podido determinar una pérdida del tejido adiposo subcutáneo (TAS) que da origen al adelgazamiento y un mayor acúmulo de grasa a nivel mesentérico y retroperitoneal el tejido adiposo visceral (TAV) que explica el aumento de la circunferencia abdominal. A estas características morfológicas se les han denominado como "síndrome de lipodistrofia" (SL) (3).

Características metabólicas.

Las anormalidades metabólicas se manifiestan por una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (LAD), un incremento en las lipoproteínas de baja densidad (LBD) y un incremento en los niveles de triglicéridos (TG) (4). Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa se manifiestan por elevaciones de los niveles de glucosa, insulina y péptido C y una respuesta anormal en la prueba de tolerancia a la glucosa. Sin embargo la proporción de pacientes que desarrolla diabetes mellitus no parece ser significativa (5). Carr fue el primero en relacionar el uso de los inhibidores de proteasas (IP) con el SL. Los IP tienen alta afinidad con el sitio catalítico de la proteasa del VIH. Este sitio

tiene una secuencia de 12 aminoácidos que guarda una homología del 63 y el 58% respectivamente con dos proteínas relacionadas con las LBD. Ambas proteínas son relevantes en la biología del adiposito y su interacción con los IP esta relacionada con la hiperlipidemia y la pérdida de los adipositos subcutáneos (6). Otra hipótesis actualmente bajo estudio involucra la toxicidad mitocondrial originada por la inhibición de la polimerasa gamma mitocondrial del DNA por lo inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR). Esta enzima es esencial para la replicación del DNA mitocondrial y su inhibición induce toxicidad mitocondrial relacionada con la redistribución de la grasa corporal. Además los INTR inhiben otras importantes enzimas del ciclo mitocondrial que gradualmente la llevan a una disfunción. De hecho las manifestaciones clínicas de los efectos secundarios producidos por los INTR señalan un daño inherente mitocondrial (7). Otros posibles factores etiológicos involucran alteraciones en la función endocrina. y una respuesta inmune anormal como causa del SL, ya que agentes proinflamatorios como las citocinas que son sintetizadas y secretadas por las células estromales del tejido adiposo, como el factor de necrosis tumoral (FNT), posee un poderoso efecto sobre los preadipocitos y puede afectar su maduración (8).

Conclusiones.

Considerando lo anterior, parece ser que varios factores influyen en el desarrollo de estas alteraciones. Estudios a futuro serán necesarios para poder verificar la certeza de estas observaciones. El papel que tienen este síndrome en la aterogénesis y sus implicaciones en incrementar el riesgo cardiovascular, aún no ha sido completamente definido. Aparentemente el riesgo de enfermedad coronaria es bajo, sin embargo los riesgos a largo plazo deben de definirse en estudios de seguimiento. El manejo de los trastornos de lípidos y de resistencia a la insulina deben de valorarse de acuerdo al riesgo-beneficio que se

pueda obtener, por los potenciales efectos de toxicidad hepática debido a las interacciones farmacológicas.

Cada día surgen nuevas sorpresas en un campo clínico que aún estamos descubriendo. El SL es una de ellas dentro del espectro de la infección por el VIH. Su reconocimiento oportuno permitirá ofrecer un manejo integral al enfermo con VIH/Sida.

QUIMIOPROFILAXIS CONTRA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) LUEGO DE EXPOSICIÓN LABORAL EN TRABAJADORES DE LA SALUD.

A Guerrero-Flores.

Introducción.

El riesgo para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) luego de un accidente laboral fue evidente a partir de hace 20 años (1,2). Los riesgos para infectarse se deben de disminuir con las llamadas medidas universales de protección y respetando las normas para prevenir la infección nosocomial, así como, con el uso de drogas de profilaxis (3-7).

Cuando se determinó la presencia de una exposición con riesgo al VIH en el Centro Clínico Warren G. Magnuson de los Institutos de Salud de Bethesda, MD. se inició el uso de la zidovudina como profilaxis (8). A pesar de las numerosas dudas que quedan por aclarar, aún en la actualidad sobre la eficacia y los efectos tóxicos de los fármacos antiretrovirales (9).

En los últimos 8 años se utilizan en la clínica varias drogas antivirales, algunas de las cuales han probado su utilidad en casos de prevención de VIH luego de un accidente laboral. La denominada patogénesis de la infección laboral no se entiende del todo, pero se sabe de la importancia de las células dendríticas /macrófagos en el inicio de la secuencia que termina con la infección por VIH (10-12). Estas células son las primariamente infectadas y determinan la diseminación del

retrovirus a los linfocitos T susceptibles. Es así como éstas células serían un blanco para la intervención post-exposición. Las cepas de virus que afectan a las células dendríticas tal vez sean las de mayor virulencia, por lo que se ha sugerido que entre mejor conservado se encuentre el sistema de inmunidad celular más difícil será que el sujeto reciba al agente infectante, resaltando la respuesta de interleucina-2 y de las células T citotóxicas.

Resultaría muy difícil realizar un estudio clínico para probar los beneficios de los antiretrovirales en trabajadores de la salud que se exponen al VIH (13). Lo que sabemos es acerca de la eficacia farmacológica para tratar personas infectadas, así como de sus múltiples efectos secundarios: supresión de la médula ósea, neuropatía periférica, nefrolitiasis, pancreatitis, hepatopatías, daño directo a las mitocondrias, eritrodermia tóxica, lipodistrofia y otras que hace dudar de la extensión del uso de estas drogas como profilaxis.

Los estudios de eficacia como prevención se han realizado en modelos animales y en aquellos seguimientos que se han hecho en trabajadores expuestos, pero estos últimos no cubren los requisitos para una evaluación estadística. Los macacos expuestos al virus de la inmunodeficiencia del simio y a VIH-2 por vía intravenosa o intravaginal que recibieron dosis de dos antiretrovirales no usados en la clínica, el R-9-(fosfofonilmetoxipropil) adenina y el BEA-005 al tiempo del inóculo, 4 y 24 horas más tarde, ninguno tuvo trazo de infección con técnicas moleculares ultrasensibles de detección, contrario de la infección que produjo el inóculo en todos los animales no tratados (controles). En modelos de macacos el tiempo para instalar la profilaxis, tanto como el tiempo total de administración, también se ha asociado con la posibilidad de infección. Lo mismo podemos señalar para el tamaño del inóculo y la condición previa de la inmunidad celular de los animales.

En el caso de los humanos, desde 1988 se intentó realizar un estudio prospectivo con el uso

de zidovudina, pero varios factores lo hicieron inoperante, entre alguno de ellos el bajo riesgo de adquirir el VIH de una fuente ocupacional, el gran tamaño de muestra necesario y los aspectos éticos de un estudio de esta naturaleza. Sin embargo se ha adquirido experiencia de los análisis de la interrupción de la transmisión vertical madre-hijo y los estudios retrospectivos en trabajadores de la salud expuestos al VIH. En el protocolo 076 del AIDS Clinical Trials Group se demostró la disminución del riesgo de transmisión vertical por dos tercios. El estudio retrospectivo de los Center for Diseases Control de casos y controles de trabajadores de la salud expuestos al VIH que acumuló 33 trabajadores infectados en sus centros de trabajo en EE.UU y tres países de la Unión Europea con 665 controles, se identificaron cinco factores asociados: profundidad de la herida, presencia de sangre visible en el equipo, herida con aguja proveniente de la luz de una arteria o vena, enfermedad terminal en el sujeto fuente y ausencia de quimioprofilaxis para el trabajador accidentado. La administración de zidovudina para la persona expuesta se acompaña de la reducción del riesgo de adquirir al VIH en un 80%.

Procedimientos clínicos.

Una vez que ocurra un accidente, el trabajador, sin descuidar la seguridad de su paciente, procederá a limpiarse lo más pronto posible el área afectada, si se trata de piel, con agua y jabón y sólo con agua o irrigante antiséptico si se trata de mucosas, inmediatamente debe de reportar el accidente al departamento de salud en el trabajo, medicina preventiva o área afín. Entonces se le aconsejará sobre sus riesgos y la necesidad de iniciar cuanto antes zidovudina o la combinación con lamivudina o en caso extremo la combinación de éstas dos con indinavir resaltando en el trabajador el concepto de su riesgo y los efectos secundarios de estas drogas.

Por otra parte deberá de realizarse una prueba de laboratorio basal, a las 6 semanas, 3, 6 y 12 meses posteriores al evento. Las fallas de la

quimioprofilaxis se han reportado antes de los 6 meses posteriores a la exposición. La decisión aconsejada del uso de profilaxis en principio será con zidovudina a dosis de 300 mg cada 12 horas por 4 semanas y con la vigilancia de la aparición de signos y síntomas de una infección viral aguda o bien de los efectos tóxicos de las drogas, así como una serie de medidas para prevenir la transmisión por donación de sangre, semen, tejidos o relaciones sexuales con la pareja del trabajador expuesto.

Comentario.

Si bien es cierto que un porcentaje importante de las lesiones punzocortantes o por salpicaduras a mucosas que sufren los trabajadores de la salud durante los procedimientos laborales no se reportan, el número creciente de enfermos con sida o los portadores del VIH que se atienden en nuestros diferentes servicios, harán también que se incrementen las dudas, las preocupaciones y la toma de decisiones en relación a la capacidad de respuesta a un problema que, no por lo infrecuente, afecta la relación laboral, calidad de prestación de servicios y las prácticas de seguridad en el trabajo, por lo que los sectores involucrados en este tema, deberán ir tomando los acuerdos necesarios para darle vigencia a las normas en materia de profilaxis para el VIH en el sitio de trabajo.

TRATAMIENTO DE LA MUJER EMBARAZADA Y PROFILAXIS PARA LA TRANSMISION MATERNO-FETAL.

L Vera-Gamboa.

La infección por VIH ha cobrado importancia en el sector femenino como señalan las estadísticas de ONUSIDA a Noviembre del año dos mil, en donde se reporta 16.4 millones de mujeres infectadas desde el inicio de la epidemia (1).

La infección en las mujeres tiene como consecuencia potencial la transmisión vertical del VIH. La prevalencia de este tipo de transmisión varía ampliamente en las diferentes partes del mundo, así

por ejemplo en Europa es de 15%, 25% en los Estados Unidos y una prevalencia muy alta del orden del 40 al 50% en África. Esta disparidad geográfica puede ser debida a la presencia de cofactores de importancia para la transmisión perinatal o a las diferencias metodológicas de los estudios (2).

La OMS para diciembre de 1998 estimaba que de los mas de 3 millones de niños infectados en el mundo, el 80% había ocurrido por la vía vertical y así para fines del año dos mil en el África subsahariana nacerán 1,800 niños infectados por el VIH diariamente. En México hasta el mes de junio de 1999 se estimaba que de 1,100 niños infectados, el 75% de ellos fue a través de la vía perinatal (3). Sin duda alguna estas cifras demuestran la magnitud del problema y la razón de programas preventivos.

Los esfuerzos desarrollados para conocer la patogénesis de esta enfermedad, la búsqueda de acciones para su tratamiento y prevención, la identificación de factores de riesgo para la transmisión vertical, la efectividad de las terapias antiretrovirales -que administradas durante el embarazo reducen la infección perinatal de un 33% hasta un 8% (4, 5)-, son las justificaciones que han llevado a la OMS y ONUSIDA a establecer directrices internacionales encaminadas a la prevención de la infección perinatal por el VIH/Sida.

La terapia antiretroviral durante el embarazo tiene como finalidad de prevenir la transmisión perinatal y proporcionar a la mujer mejoría en su estado de salud. La transmisión perinatal durante el embarazo, puede ocurrir: *in utero*, en cualquier momento de la gestación por la vía transplacentaria. Sin embargo la transmisión durante el parto ocurre es la causante de la mayor parte de las infecciones. Esta condición se asocia a ruptura de la piel del producto con la consecuente exposición a secreciones o sangre infectada y a ingestión de sangre o fluidos maternos. Así mismo, la transmisión puede ocurrir a través de la lactancia. Varios factores (2) se han identificado como favorecedores de la transmisión vertical del VIH. Entre otros está la etapa de la enfermedad de la madre, ya que a mayor avance de ésta mayor probabilidad de transmisión

vertical. La presencia de drogadicción al momento del embarazo se ha encontrado asociada a mayor riesgo de infección. La baja concentración corporal de vitamina A, ya que esta vitamina estimula el sistema inmune manteniendo la integridad de las membranas y mucosas. Su deficiencia se ha asociado a la progresión del deterioro inmunológico, aumento de la carga viral, a ruptura de la placenta y a lesiones en el tracto genital (6). El tabaquismo se ha asociado a la transmisión vertical del VIH. También la mastitis (asociado a la lactancia), la corioamnionitis y la ruptura prematura de membranas se asocian a mayor riesgo de infección vertical del VIH.

Los mecanismos de resolución del embarazo en mujeres infectadas por el VIH pueden ser determinantes para la transmisión vertical de este virus. Así, aunque hace unos años existía controversia acerca de la utilidad de la operación cesárea para disminuir el riesgo de transmisión perinatal, en la actualidad existen estudios que demuestran la eficacia de ésta en la reducción de la transmisión perinatal (2,7). Se ha demostrado también que el riesgo de infección es menor cuando la cesárea es electiva que cuando no lo es (11% vs 21%).

Entre los factores relacionados al producto y que se asocian a un mayor riesgo de transmisión perinatal, están el parto pretérmino y el bajo peso al nacer (8).

El indicador que con mayor certeza se ha asociado a la transmisión vertical del VIH es la carga viral (CV) de la madre. Así, García y cols. (9) demuestran que con más de 100,000 copias/mL la infección ocurrió en el 40% de los neonatos; con niveles de 50,001 a 100,000 copias virales ocurrió en el 31%. En forma diferente, con CV del orden de 10,000 a 50,000 la incidencia de infección neonatal disminuyó a 21% y a 16.6% cuando la CV era de 1000 a 10 000 copias. No se encontró ningún caso de infección neonatal cuando la CV fue menor de 1000 copias/mL.

También se ha asociado a la transmisión vertical del VIH la presencia de cepas de VIH-1 con

resistencia al Zidovudina (ZVD) (10) y la disminución de la expresión del gen CCR2-641 en el recién nacido (11).

En el año de 1994, el estudio ACTG076 (4) (en el cual se administró a la madre AZT vía oral durante el embarazo e intravenosa durante el parto y AZT vía oral al recién nacido por 6 semanas), demostró que se podía reducir de manera importante la transmisión perinatal de 25% a 8%. Considerando costos de tratamiento y las opciones más rentables para los países en vías de desarrollo, se han intentado diferentes regímenes entre ellos un estudio realizado en Tailandia en el cual se administró AZT en la semana 36 del embarazo y sin tratamiento para el recién nacido, reduciendo la transmisión perinatal al 12%, con las ventajas de ser un régimen de menor costo(12).

Al igual que en las mujeres no embarazadas, la monoterapia antiretroviral no es recomendable por el surgimiento de cepas virales resistente en forma temprana. Esta condición ha motivado a valorar el uso de terapias combinadas en las mujeres gestantes. Así, en 1999, en África, se realizó un estudio (6) con lamivudina (3-TC) + ZDV. Cuando se inició la terapia en las 36 semanas de embarazo la incidencia de transmisión a las 6 semanas fue de 7.8%. Cuando la terapia se administró durante el trabajo de parto (y el bebé durante una semana) la incidencia fue de 10.2%; cuando la madre recibió sólo terpai durante el parto la incidencia fue de 15.7% y cuando recibió placebo fue del 16.5%. Estos resultados demuestran que solamente hubo protección en el primer y segundo esquema, pero fue ausente en el tercer grupo y el grupo que se administró placebo, utilizando diferentes esquemas durante el embarazo y se demostró que estos esquemas eran eficaces ya que redujeron la incidencia de la infección del VIH en forma importante.

Un estudio que sin duda marca la importancia de las intervenciones terapéuticas en la prevención de la transmisión madre a hijo del VIH durante el trabajo de parto y la importancia de la transmisión durante el parto, fue realizado en Kampala, Uganda

(13). Este estudio demostró que la administración de 200 mg de nevirapina v.o. a la madre, en dosis única durante el trabajo de parto y al recién nacido (RN) (2 mg/kg) a las 72 h en dosis única, en comparación con la administración de ZVD a la madre (600 mg v.o. al inicio del trabajo de parto o admisión a la sala de labor y 300 mg cada 3 h hasta el parto, y 4 mg/kg día al RN por 7 días) logró reducir el riesgo de infección en el RN al 8.2% vs 10.4% (grupo nevirapina vs grupo ZVD) al nacimiento, 11.9% vs 21.3% a la edad de 6 a 8 semanas y 13.1% vs 25.1% a las 14-16 semanas.

Aunque hay poca experiencia con los esquemas tipo HAART durante la gestación, un reporte inicial ha reportado tolerancia adecuada, ausencia de consecuencias agudas en los neonatos y una incidencia nula de transmisión vertical del VIH (14). Esta última condición se ha asociado al hecho de que la CV siempre fue indetectable en las mujeres.

Recientemente se ha comenzado a evaluar la toxicidad de la terapia antiretroviral en los hijos de madres que fueron tratadas durante el embarazo, evento aún no bien definido, ya que no ha transcurrido suficiente tiempo desde el inicio de estos esquemas para tener una perspectiva real de esta problemática.

Durante el estudio ACTG 076 se observó que la anemia fue más prevalente en los niños de madres que durante el embarazo recibieron ZDV comparados con los niños de aquellas que habían recibido placebo. Estos recién nacidos presentaron un descenso brusco de los niveles de hemoglobina, inclusive hasta los 2 g/dL, condición que desapareció al suspender la medicación con ZDV a las seis semanas de vida, a excepción de un caso en el que no se corrigió prontamente (2). La anemia se presenta por un efecto sobre la hematopoyesis (15), alterando la maduración de los precursores de los hematíes.

También se han reportado diversos defectos menores estructurales al nacimiento en los hijos de mujeres que recibieron ZDV, entre otros microftalmos y micrognatia, agenesia de rodilla. Los defectos al nacimiento reportados en las mujeres con

ZDV en el primer tercio de la gestación (periodo conocido de mayor susceptibilidad a la teratogénesis), tienen una incidencia del 1.6%. Sin embargo, el riesgo global de anomalías al nacimiento (considerando todo el embarazo) en estas mujeres es de 3.7% similar al de la población general en Estados Unidos, que se ubica entre 3 al 4% (2).

Los niños de las mujeres del estudio PACTG-076 han sido seguidos longitudinalmente para evaluar la toxicidad a largo plazo de ZDV y a los 4.2 años no se han encontrados diferencias significativas en estos niños y aquellos no expuestos en relación a su desarrollo y crecimiento (16). Uno de estos niños ha presentado defectos en fondo de ojo y uno más tenía cardiomiopatía (2). Recientemente se han reportado en ocho niños expuestos *in utero* a ZDV + 3TC, datos clínicos que corresponden al síndrome de toxicidad mitocondrial (17). A pesar de estos reportes que han sido escasos, los beneficios sobrepasan hoy por hoy las complicaciones del tratamiento antiretroviral en la mujer embarazada con infección por VIH.

En conclusión, en la actualidad todas las mujeres gestantes y con infección por el VIH deben recibir terapia antiretroviral. La recomendación anterior incluye a aquellas mujeres que la infección es detectada durante el trabajo de parto. Por eso debe considerarse que la detección de anticuerpos contra el VIH en el periodo *prepartum* o durante el trabajo de parto es una acción preventiva efectiva de la transmisión perinatal, si se dispone de terapia antiretroviral tipo nevirapina. La efectividad de otros regímenes terapéuticos agudos (como en el caso de la mevirapina) deberá demostrarse.

REFERENCIAS.

TENDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS ACTUALES DEL SIDA EN LA PENINSULA DE YUCATÁN.

- 1.- Góngora-Biachi RA, González-Martínez P. La dinámica epidemiológica de la infección por el VIH-1 en Yucatán (1983-1989). Rev Biomed 1990; 1:53-60.
- 2.- Góngora-Biachi RA. González-Martínez P. Reyes-Pino

V Simposio de Actualización: SIDA 2000.

- A. Lara-Perera D. López-Peraza A. Medina-Escobedo G. Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la Inmunodeficiencia Humana y su expresión clínico en un grupo de homosexuales del sexo masculino de Mérida, Yucatán. *Salud Pública Mex* 1987; 29:474-80.
- 3.- Magis-Rodríguez C, Bravo-García E, Anaya-López L, Uribe-Zúñiga P. La situación del SIDA en México a finales de 1998. *SIDA-ETS* 1998; 4:143-55.
- 4.- Góngora-Biachi RA, Arcila-Herrera H, González-Martínez P, Franco-Monsreal J, Puerto-Manzano FI, Martínez-Reynoso A, *et al.* Anticuerpos contra el virus de Inmunodeficiencia Humana en una población homosexual masculina *Salud Pública Mex* 1990; 32: 15-20.
- 5.- Góngora-Biachi RA, González-Martínez P. Anticuerpos contra el Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH) en una población de prostitutas de Mérida, Yucatán, México. *Rev Invest Clin* 1987; 39:305-6.
- 6.- Gongora-Biachi RA, Pavia-Ruz N, González-Martínez P, Puerto FI. Female prostitution and HIV infection in Yucatan Mexico. Fourth RCM International AIDS Symposium. San Juan, Puerto Rico. November 3-4, 1994. p. 56.
- 7.- Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Puerto FI, Sosa-Muñoz J, Duarte-Zapata L, Bastarrachea-Ortiz J, *et al.* A low prevalence of HTLV-I/II infection among eight population groups from Merida, Yucatan, Mexico. *J Acquir Immun Defic Synd* 1992; 104-6.
- 8.- Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Castro-Sansores C, Pavía-Ruz N, Rudolph DL, Lal RB. Human T Lymphotropic Virus Type II (HTLV-II) infection among female prostitutes in Yucatan, Mexico. *Am J Med Sci* 1993; 306:207-11.
- 9.- Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Puerto FI, Alvarez-Moguel R. Prevalencia de infección por retrovirus (VIH-1 y HTLV-I) en donantes de sangre del Estado de Yucatán, México. *Sangre* 1990; 35:489.
- 10.- González-Martínez P, Castro-Sansores C, Vivas-Rosel M de la L, Góngora-Biachi RA. Infección por el virus linfortrópico de células T humanas tipo I/II en pacientes politransfundidos en el estado de Yucatán, México. *Sangre* 1994; 39:45-8.
- 11.- Pavía-Ruz N. The women and AIDS. *Rev Biomed* 1994; 5:176-9.
- 12.- Rico B, Liguori AL. Mujeres y VIH/SIDA: reflexiones sobre la situación actual y algunos retos legislativos. *SIDA-ETS* 1998; 4:40-7.
- 13.- Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Puerto-Manzano FI, Franco-Monsreal J. Transmisión heterosexual del virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1, En un grupo de parejas residentes de la península de Yucatán. *Rev Invest Clin* 1991; 43:128-32.
- 14.- Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Madera-Rivas R, Puerto FI, Franco-Monsreal J, Ceh-Gómez E. Infección por el virus de leucemia tipo 1 de células T Humanas (HTLV-1) y el virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) en prostitutas residentes en la ciudad de Mérida, Yucatán. *Sangre* 1991; 36: 158.
- 15.- Castro-Sansores CJ, Pavía-Ruz N, Lara-Perera D, Alonzo-Salomón G, Góngora-Biachi RA. La detección de anticuerpos contra el VIH como evaluación prenupcial. *Rev Biomed* 1998; 9:230-5.

GRUPOS Y SUBTIPOS DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1.

- 1.- Hu D, Dondero TJ, Mastro TD and Gayle HD. 1998. Global and molecular epidemiology of HIV. En Wormser GP, ed. *AIDS and other manifestations of HIV infection*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.p.27-40.
- 2.- Myers GB, Korber B, Smith R, Pavlakis G, . *Human Retrovirus and AIDS –1996, a compilation of nucleic acids and amino acid sequences*. Los Alamos: Los Alamos National Laboratory; 1996.
- 3.- Gao F, Robertson DL, Carruthers CD, Morrison SG, Jian B, Chen Y. A comprehensive panel of near-full length clones and reference sequences for non-subtype B isolates of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1998; 72:5680-98.
- 4.- Gürtler LG, Zekeng L, Tsague JM, Von Brunn A, Ze EA, Eberle J, *et al.* HIV-1 subtype O: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and perspectives of the evolution of HIV. *Arch Virol*. 1996; 11(Suppl):195-202.
- 5.- Carr JK, Salminen MO, Albert J, Sanders-Buell E, Gotte D, Birx L. Full genome sequences of human immunodeficiency virus type 1 subtypes G and A/G intersubtype recombinants. *Virology*. 1998; 247:22-31.
- 6.- Carr JK, Salminen MO, Koch C, Gotte D, Arntstein AW, Hegerich PA. Full-length sequence and mosaic structure

RA Góngora-Biachi, N Valadez-González, C Castro-Sansores y col.

of a human immunodeficiency virus type 1 isolate from Thailand. *J Virol.* 1996; 70:5935-43.

MARCADORES GENETICOS DE PROGRESION Y NO PROGRESION DE LA INFECCION POR EL VIH.

- 1.- D'Souza MP, Harden VA. Chemokines and HIV-1 second receptors. *Nat Med* 1996; 2:1293-300.
- 2.- McNicholl JM, Smith DK, Qari SH, Hodge T. Host genes and HIV: the role of the chemokine receptor gene CCR5 and its allele (delta32 CCR5). *Emerg Infect Dis* 1997; 3:261-71.
- 3.- O'Brien SJ, Dean M. In search of AIDS-resistance genes. *Sci. Amer* 199; 277:44-51.
- 4.- Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, *et al.* Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. *Science* 1996; 273:1856-62.
- 5.- Dean M, Jacobson LP, McFarlane G, Margolick JB, Jenkins FJ, Howard OM, *et al.* Reduced risk of AIDS lymphoma in individuals heterozygous for the CCR5-delta32 mutation. *Cancer Res* 1999; 59:3561-4.
- 6.- Martin MP, Carrington M, Dean M, O'Brien SJ, Sheppard HW, Wegner SA. CXCR4 polymorphisms and HIV-1 pathogenesis. *J AIDS* 1998; 19:430.
- 7.- Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Lomb DA. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 receptor gene variants on HIV-1 infection and disease progression. *Science* 1997; 277:959-65.
- 8.- Winkler C, Modi W, Smith MW, Nelson GW, Wu X, Carrington M. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. *Science* 1998; 279:389-93.
- 9.- Carrington M, Nelson G, Martin MP, Kissner T, Vlahov D, Goedert JJ. HLA and HIV-1: Heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science* 1999; 283:1748-52
- 10.- O'Brien SJ. Human Genetic Factors that impact HIV infection and progression. [./medscape/HIV/Annual Update/2000/mha.updat.../pnt-mha05.obrien.htm](#)
- 11.- Mellado M, Rodriguez-Frade JM, Vila-Coro AJ, de Ana AM, Martinez AC. Chemokine control of HIV-1 infection. *Nature* 1999; 400:723-4.
- 12.- Bleul CC, Farzan M, Choe H, Parolin C, Clark-Lewis I, Sodroski J, *et al.* The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 1996; 382:829-33.
- 13.- Oberlin E, Amara A, Bachelier F, Bessia C, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, *et al.* The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line adapted HIV-1. *Nature.* 1996; 382:833-5.
- 14.- Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1b as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995; 270:1811-5.
- 15.- Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, *et al.* CC CKR5: a RANTES, MIP-1a MIP-1b receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996; 272:1955-8.
- 16.- Choe H, Farzan M, Sun Y, Sullivan N, Rollins B, Ponath PD, *et al.* The beta chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell.* 1996; 85:1135-48.
- 17.- McKnight A, Wilkinson D, Simmons G, Talbot S, Picard L, Ahuja M, *et al.* Inhibition of human immunodeficiency virus fusion by a monoclonal antibody to a coreceptor (CXCR4) is both cell type and virus strain dependent. *J Virol* 1997; 71:1692-6.
- 18.- Wu L, Paxton WA, Kassam N, Ruffing N, Rottman JB, Sullivan N, *et al.* CCR5 levels and expression pattern correlate with infectability by macrophage-tropic HIV-1, in vitro. *J Exp Med* 1997; 185:1681-91
- 19.- Wu L, Larosa G, Kassam N, Gordon CJ, Heath H, Ruffing N, *et al.* Interaction of chemokine receptor CCR5 with the ligands: multiple domains for HIV-1 gp 120 binding and a single domain for chemokine binding, *Cell* 1997; 87:437-46.
- 20.- He J, Chen Y, Farzan M, Choe H, Ohagen A, Gartner S, *et al.* CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglia. *Nature* 1997; 385:645-9.
- 21.- Carroll RG, Riley JL, Levine BL, Feng Y, Kaushal S, Ritchey DW, *et al.* Differential regulation of HIV-1 fusion cofactor expression by CD28 co-stimulation of CD4+ T cells. *Science* 1997; 276:273-6 .
- 22.- Goila R, Banerjee AC. Sequence specific cleavage of the HIV-1 coreceptor CCR5 gene by a hammer-head

V Simposio de Actualización: SIDA 2000.

ribozyme and a DNA-enzyme: inhibition of the coreceptor function by DNA-enzyme. *FEBS Lett* 1998; 436:233-8.

23.- Chen JD, Bai X, Yang AG, Cong Y, Chen SY. Inactivation of HIV-1 chemokine co-receptor CXCR4 by a novel intrakine strategy. *Nature Med* 1997; 3:1110-6.

24.- Yang AG, Bai X, Huang XF, Yao C, Chen S. Phenotypic knockout of HIV type 1 chemokine coreceptor CCR5 by intrakines as potential approach for HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:11567-72.

SÍNDROME DE LIPODISTROFIA Y TRASTORNOS METABÓLICOS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIH.

1.- Dong KL, Bausserman LL, Flynn MM. Changes in body habitus and serum lipid abnormalities in HIV-positive women on highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1991; 21: 107-13.

2.- Carr A, Samaras K, Burton S. A Syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV proteases inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.

3.- Engelson EE, Kotler DP, Tan YX, Wang J, Pierson RN, Heymsfield SB. Fat distribution in HIV-infected patients reporting truncal enlargement quantified by whole-body magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1162-9.

4.- Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, *et al.* Hyperlipidaemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2000; 23: 35-43.

5.- Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chsiholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-9.

6.- Carr A. HIV protease inhibitor-induced lipodystrophy syndrome. *AIDS Rev* 1999; 1: 29-36.

7.- Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleoside transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000; 22: 685-708.

8.- Polsky B. Update on Metabolic and Morphologic Abnormalities in HIV Infection. *HIV / AIDS Treatment Updates (Serial Online)* September 1999. Available from: URL:<http://HIV.medscape.com/Medscape/HIV/TreatmentUpdate/1999/tu11/tu11-01.html>.

QUIMIOPROFILAXIS CONTRA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) LUEGO DE EXPOSICIÓN LABORAL EN TRABAJADORES DE LA SALUD.

1.- Weiss SH, Saxinger WC, Rechtman D, Grieco MH, Nadler J, Holman S, *et al.* HTLV-III infection among health care workers: association with needle stick injuries. *JAMA* 1985; 254:2089-93.

2.- McCray E. For the cooperative needlestick surveillance group. Occupational risk of the acquired immunodeficiency syndrome among health care workers. *N Engl J Med* 1986; 314:1127-32.

3.- Center For Disease Control. Acquired Immunodeficiency Syndrome: precautions for health care workers and allied professionals. *MMWR* 1983; 32:450-1.

4.- Center For Disease Control. Recommendations for prevention of HIV transmission in health care setting. *MMWR* 1987; 36:1S-19S.

5.- Center For Disease Control. Recommendations for prevention of HIV transmission in health care settings. *MMWR* 1987; 36:1S-19S.

6.- Garner JS, Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices advisory Committe. *Infec Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 53-80.

7.- Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, St Clair MH, Lerhman SN, Gallo RC, *et al.* 3'-azido-2'-deoxythymidine (BW-A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect to human T lymphotropic virus type III lymphadenopathy associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82:7096-100.

8.- Herderson DK, Beekmann SE, Gerberding JL. Post exposure antiviral chemoprophylaxis following occupational exposure to the human immunodeficiency virus. In: de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. *AIDS Update: AIDS etiology, diagnosis treatment and prevention.* Philadelphia: JB Lippincott; 1990. p. 1-8.

9.- Henderson DK, Gerberding JL. Prophylactic zidovudine

RA Góngora-Biachi, N Valadez-González, C Castro-Sansores y col.

after occupational exposure to the human immunodeficiency virus: an interim analysis. *J Infect Dis* 1989; 160:321-7.

10.- Para MF. Use of zidovudine following occupational exposure to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 884-5.

11.- Robinson JR. Argument against the chemoprophylactic use of zidovudine following of occupational exposure to the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993; 16:357-60.

12.- Tamin J, Menzies D, Gilbert D, Parker G, Hui E. Zidovudine after occupational exposure to HIV-1. current status and prospects for the future. *Am J Med* 1991; 91: 312S-319S.

TRATAMIENTO DE LA MUJER EMBARAZADA Y PROFILAXIS PARA LA TRANSMISION MATERNO-FETAL.

1.- Report on the Global HIV/AIDS epidemic. Available from: http://www.unaids.org/epidemic_update/report_dec00/index_dec.html full. Noviembre 2000.

2.- Levine AM. Mother-to-child HIV transmission and its prevention. Available from Mgmt/CM.v16/public/index-CM.v16.html

3.- Ortiz-Ibarra FJ. Prevención de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana. La luz al final del túnel. *Enferm Infect Microbiol* 1999;19:263-5.

4.- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.

5.- Cooper RE, Nugent RP, Diaz C, Pitt J, Hanson C, Kalish LA, *et al.* After AIDS Clinical Trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy, and the subsequent reduction in vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. *J Infect Dis* 1996; 174:1207-11.

6.- Mofenson LM, Fowler MG. Interruption of maternal-fetal transmission. *AIDS* 1999; 13(Suppl A):S205-14.

7.- Riley LE, Greene MF. Elective cesarean delivery to reduce the transmission of HIV. *N Engl J Med* 1999; 340:1032-3.

8.- Stratton P, Tuomala RE, Abboud R, Rodriguez E, Rich K, Pitt J, *et al.* Obstetric and newborn outcomes in a cohort of HIV-infected pregnant women: A report of the women and infants transmission Study. *J Acquir Immune Defic Synd Hum Retrovirol* 1999; 20:179-86.

9.- García P, Kalish L, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett S *et al.* Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med* 1999; 341:394-402.

10.- Murray MC, Embree JE, Ramdahin SG, Anzala AO, Njenga S, Plummer FA. *J Infect Dis* 2000; 181: 746-9.

11.- Mangano A, Kopka J, Batalla M, Bologna R, Sen L. Protective Effect of CCR2-641 and not of CCR5- 32 SDF-3 A in pediatric HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Synd Hum Retrovirol* 2000; 23:52-7.

12.- Centers for Disease Control and Prevention. Administration to zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal transmission-Thailand 1996-1998. *MMWR* 1998; 47:151-4.

13.- Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabito C *et al.* Intrapartum and neonatal single - dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother -to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 795-802.

14.- Nielsen K. Mother-to child transmission of HIV: the state of the art. Available form: http://www.medscape.com/medscape/con/1999/ICAAC/Story.cfm?story_id=832. Noviembre 2000.

15.- Shah MM, Li Y, Christensen RD. Effects of perinatal zidovudine on hematopoiesis: A comparison of effects on progenitors from human fetuses versus mothers . *AIDS* 1996; 10:1239-47.

16.- Culnane M, Fowler Mg, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donell K, *et al.* Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999; 281:151-7.

17.- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, *et al.* Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-9.