

Cuando hay inmunodeficiencia congénita, microorganismos muy variados, incluso algunos no patógenos, pueden producir infecciones, como, por ejemplo, virus, bacterias (estreptococos, estafilococos, *Escherichia coli*), hongos y protozoos. Los microbios infecciosos pueden asentarse en diferentes órganos y originar enfermedades muy diversas, generalmente graves como meningitis, gripe, neumonías, otitis, bronquitis, que pueden llevar a la muerte. Los tratamientos, según el tipo de inmunodeficiencia congénita, van desde la terapia con agentes antimicrobianos específicos (antibióticos, antimicóticos), la inyección periódica de gammaglobulinas, el aislamiento del paciente en habitaciones estériles («niños burbuja») o el trasplante de médula ósea.

2. La inmunodeficiencia adquirida

La **inmunodeficiencia adquirida** es la que se consigue con posterioridad al nacimiento, en algún momento de la vida de la persona. Muchos tipos de cáncer en estado avanzado inducen secundariamente algún estado de inmunodeficiencia. Son particular-

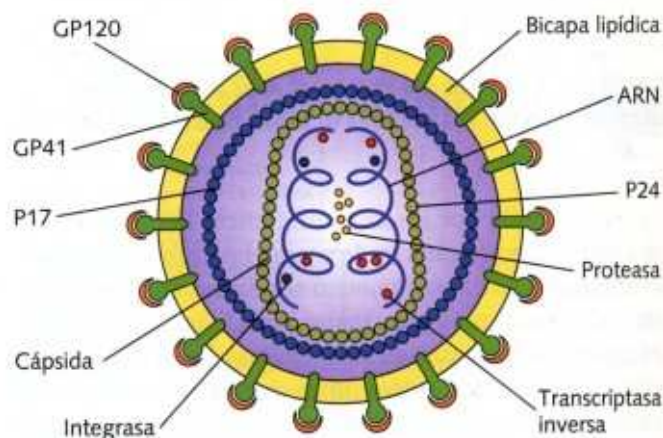
mente importantes en este aspecto los que afectan a células o a órganos del aparato inmunológico como las leucemias y los linfomas (tumores de los ganglios linfáticos). La **leucemia linfoide crónica** se debe a la proliferación de un tipo de linfocitos B (monoclonales) anormales de vida media larga que se acumulan en los vasos sanguíneos periféricos, en la médula ósea y en los diferentes órganos linfoides. En estos linfocitos B, la producción de anticuerpos (gammaglobulinas) es muy inferior a la normal, por lo cual las personas que padecen esta enfermedad están muy expuestas a las infecciones microbianas. Las manifestaciones clínicas de esta leucemia son estado de cansancio, inflamación de ganglios linfáticos e infecciones, apareciendo en general a partir de los 40 años. Las anemias, las hemorragias y las infecciones que ocurren durante esta enfermedad conducen a la muerte de la persona al cabo de 3-5 años, aunque se dan casos de supervivencia más prolongada.

La invasión de ciertos microorganismos patógenos, como el virus del **SIDA**, puede inducir también fenómenos de inmunodeficiencia adquirida.

5 El SIDA y el sistema inmunológico

El **SIDA** es una enfermedad que ha provocado una gran alarma social, tanto por sus graves efectos como por el rápido incremento que día a día está teniendo el número de afectados por ella. El **SIDA** o **Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida** es una enfermedad grave producida por un virus que ataca a células del sistema inmunológico, reduciendo su capacidad y provocando su destrucción. Como consecuencia, el funcionamiento del sistema inmunitario queda muy debilitado. La persona afectada por el virus queda prácticamente indefensa ante gran cantidad de infecciones microbianas y, en ella, la incidencia de algunos tipos de cáncer queda aumentada. Las personas infectadas por el virus del SIDA pueden permanecer sin manifestar ningún síntoma de la enfermedad durante meses e incluso años. Sin embargo, al cabo de este tiempo, se produce un progresivo debilitamiento del sistema defensivo y aparecen una serie de síntomas nerviosos, digestivos e infecciones muy características que llevan finalmente a la muerte de la persona.

Varios casos de neumonía detectados en 1981 en homosexuales de la ciudad de Los Ángeles llevaron a la detección del SIDA por vez primera. La neumonía, producida por el protozoo *Pneumocystis carinii*, generalmente inofensivo, iba acompañada de otras in-



5 Estructura bidimensional del virus del SIDA (VIH).

fecciones y de **sarcoma de Kaposi**, un tipo de cáncer maligno de la piel. Poco después, se detectaron nuevos casos en Nueva York y en San Francisco, siempre en hombres homosexuales jóvenes que previamente habían disfrutado de muy buena salud. En todos ellos se encontró una cantidad anormalmente baja de linfocitos T colaboradores o linfocitos T4, por lo que se asociaron estos desórdenes con una anomalía del sistema inmunitario y en particular con una inmunodeficiencia. A principios de 1982, el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de la salud

pública de los Estados Unidos propuso el nombre de AIDS para referirse a esta enfermedad.

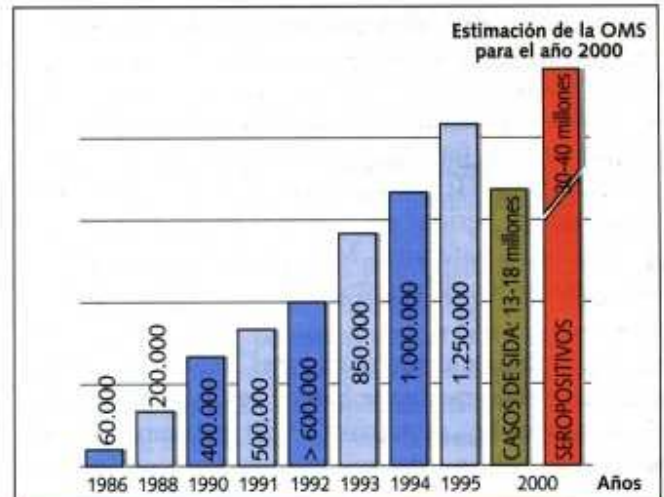
Pronto se descubrieron nuevos casos de SIDA no solamente en homosexuales sino también en drogadictos que se inyectaban drogas intravenosas, en hemofílicos, en personas que habían recibido transfusiones de sangre, en personas que habían mantenido contactos sexuales con enfermos del SIDA e incluso en niños nacidos de madres afectadas de la enfermedad. Los casos conocidos de SIDA se fueron multiplicando en proporciones espectaculares en cada año que transcurría (fig. 6), estimándose por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que en el año 2000 habrá entre 13 y 18 millones de enfermos de SIDA. Se prevé además que la enfermedad se incrementará drásticamente en los países asiáticos en los próximos años.

1. El virus del SIDA

El virus del SIDA o VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) fue aislado por vez primera en 1983 por el equipo de Luc Montagnier en el Instituto Pasteur de París. Es extremadamente pequeño (1/10.000 mm) y se compone (fig. 5) de un núcleo interno o cápsida de forma troncocónica, hueco y que está constituido por una proteína denominada P24.

En el interior de la cápsida se encuentra el material genético del virus en forma de dos hebras de ARN que contienen un total de 9.000 nucleótidos y que se encuentran ligadas, cada una de ellas, a una molécula de una enzima, la transcriptasa inversa. Dentro de la cápsida se encuentran también otras proteínas de tipo enzimático como la **integrasa**, una proteasa y una ribonucleasa. Toda la cápsida se halla a su vez rodeada por una **envoltura** esférica formada por una capa proteica continua interna (proteína P17) y por una bicapa lipídica externa como la que forma las membranas de las células eucariotas, a la que se asocian diferentes proteínas que se incrustan entre las moléculas lipídicas (proteínas GP41) o que se proyectan hacia fuera de ellas (proteínas GP120).

En la actualidad se conoce la existencia de dos cepas o modalidades de virus del SIDA muy similares entre sí. Uno de ellos, el VIH-1 es el más generalizado en todo el mundo y el que produce los efectos más devastadores en las personas infectadas. El otro, o VIH-2, ha sido detectado en poblaciones del África occidental, es menos virulento y se diferencia del VIH-1 en algunas proteínas de la envoltura. Se ha comprobado que el material genético del virus del SIDA está sometido constantemente a mutaciones en su ARN, que se traducen principalmente en modificaciones en la estructura de sus proteínas de membrana que actúan como antígenos de superficie. Éste es uno de los motivos por el cual es extremadamente difícil encontrar una vacuna contra el virus.



6 Evolución de los casos declarados de SIDA y estimación por la OMS para el año 2000. Se calcula que en 1992 los casos reales de la enfermedad habrían sobrepasado ampliamente los 2 millones. En el mapa, distribución geográfica de las personas infectadas por el VIH (seropositivos) en 1993.

Documento 1

Origen y expansión del VIH

Se cree que el virus del SIDA ya se encontraba presente desde hace tiempo en ciertas poblaciones africanas que lo toleraban relativamente bien. El análisis de sangre congelada tomada en el Zaire en 1959 y la presencia en ella de anticuerpos para el virus, demuestra que el VIH ya se encontraba en la población humana en aquella época. La administración de vacunas desde la Segunda Guerra Mundial mediante el uso de jeringas no desechables ha podido contribuir, paradójicamente, a expandir el virus. Hay quien opina que el VIH podría proceder de mutaciones a partir de otros virus que producen inmunodeficiencias en varios primates africanos como el chimpancé, los SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*), que se encuentran genéticamente relacionados con el VIH. También se admite en la actualidad que toda la serie de cambios que ha habido en el mundo industrializado en las últimas décadas (migraciones de población, viajes de turismo o negocios, promiscuidad sexual, la drogadicción por drogas inyectables, etc.) han provocado que el virus, inicialmente aislado, se haya expandido enormemente y por alguna circunstancia aún no conocida se haya vuelto mucho más patógeno.

2. Acción del VIH sobre el sistema inmune

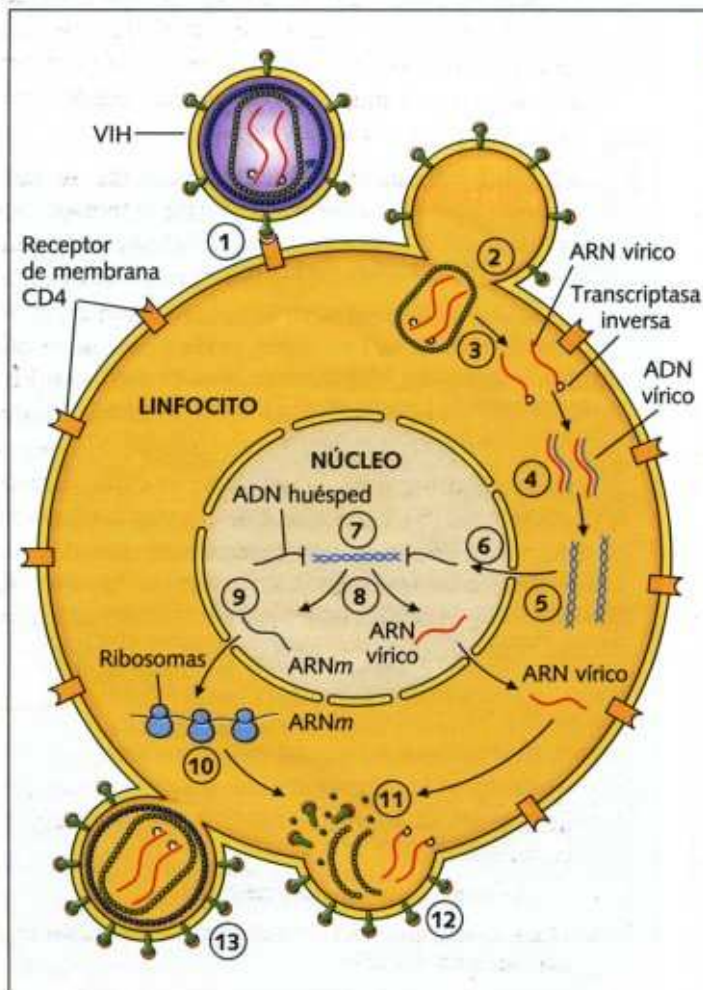
Todos los virus necesitan entrar en el interior de una célula viva para reproducirse, y el VIH no es una excepción. El VIH es capaz de entrar en la persona a través de las heridas de la piel o de las mucosas de las aberturas naturales. Más adelante se verán con más detalle los diferentes métodos de contagio del virus.

De cualquier manera, el virus llega a la circulación sanguínea mediante la cual se distribuye por todo el cuerpo. Las proteínas GP120 de la envoltura del virus son capaces de unirse estrechamente con las proteínas CD4 que se encuentran en diferentes tipos de células del sistema inmune, pero son en particular los linfocitos T colaboradores o T4 los más afectados por disponer de gran cantidad de receptores CD4 en sus membranas. Los procesos que ocurren durante la infección del virus y su replicación dentro de las células inmunocompetentes se detallan en la figura 7.

Hay que decir, no obstante, que, una vez que el material genético del virus ha quedado integrado en el de la célula inmunitaria, puede quedar inactivo en forma de provirus durante un tiempo más o menos prolongado antes de comenzar a duplicarse a expensas del material de la célula huésped. Finalmente, es-

ta duplicación ocurre y también consecuentemente la producción de nuevos virus «hijos» que salen de las células infectadas y van a infectar a otras sanas. La infección por el VIH produce en las células inmunocompetentes una pérdida apreciable de sus funciones defensivas y, si la infección es elevada, puede llegar a destruir a estas células.

Al comienzo de la infección por el VIH se desarrolla una respuesta inmunológica intensa, ya que los linfocitos B producen anticuerpos específicos contra las moléculas antigénicas del virus y los linfocitos T citotóxicos se encargan de destruir a las células infectadas por ellos. Se cree, sin embargo, que una determinada cantidad de células infectadas no son atacadas y en ellas el virus se va replicando lentamente durante meses o años. Durante este tiempo, las personas infectadas se sienten bien y sin ningún síntoma de la enfermedad: es la llamada **fase asintomática**. En el plasma sanguíneo de estas personas, no obstante, hay grandes cantidades de anticuerpos contra moléculas del VIH (son personas **seropositivas**) y la proporción de linfocitos T4 va disminuyendo progresivamente a medida que avanza la infección. Finalmente, llegará el momento en que el sistema inmune se haya debilitado tanto que serán generalizadas las infecciones microbianas y se desarrollarán ciertos tipos de tumores: es la **fase sintomática**.



7 Mecanismos de acción del virus del SIDA dentro de los linfocitos T.

1. Unión de las proteínas GP120 del virus a los receptores CD4 del linfocito.
2. Fusión de la envoltura del virus con la membrana celular del linfocito (huésped) y entrada en éste de la nucleocápsida.
3. Reabsorción de las proteínas de la nucleocápsida y liberación del ARN vírico y la transcriptasa inversa.
4. Acción de la transcriptasa inversa formando una cadena de ADN por cada una de ARN, apareciendo cadenas híbridas ARN-ADN del virus.
5. Degradación de la cadena de ARN por la ribonucleasa y síntesis de nuevas cadenas de ADN, formándose dos dobles cadenas de ADN víricos.
6. Entrada de las dobles cadenas de ADN en el núcleo del linfocito.
7. Integración de las dobles cadenas de ADN víricas en el ADN del huésped mediante la enzima integrasa. Estado de inactividad del ADN vírico como provirus.
8. Expresión del ADN vírico formándose ARN-m de la cápsida y ARN viral.
9. Migración de las moléculas de ARN-m de la cápsida y de ARN del virus al citoplasma del linfocito.
10. Formación de proteínas del virus gracias a la acción de los ribosomas del linfocito.
11. Reordenación de las nuevas moléculas del virus.
12. Aparición de abultamientos en la membrana del linfocito por el lugar por donde aparecerán los virus hijos.
13. Los abultamientos se hacen mayores, se reorganiza la envoltura del virus con la membrana citoplasmática del linfocito y finalmente los virus hijos se separan de la célula huésped.

3. Modalidades de contagio del virus del SIDA

El virus del SIDA, a pesar de sus devastadores efectos, es un virus bastante frágil, puesto que tiene escasa supervivencia fuera del organismo y además es muy sensible al calor, destruyéndose ya a la temperatura de 60 °C. Aunque aún no se sabe cómo controlar y neutralizar al virus, sí que se conoce cómo puede transmitirse en la especie humana. Básicamente hay tres modalidades de contagio: vía sanguínea, mediante contactos sexuales y por vía materno-fetal.

- A través de la **sangre** ocurre cuando sangre de una persona infectada se pone en contacto con la sangre de una persona sana. Para que esto suceda, en la persona sana debe haber alguna lesión en la piel, puesto que la piel intacta es impenetrable para el virus. La modalidad más frecuente de infección vía sanguínea es mediante el uso de jeringas y agujas contaminadas de uso compartido, cosa que es frecuente entre las personas que se drogan mediante inyección intravenosa. Mediante transfusiones de sangre o inyección de hemoderivados procedentes de personas infectadas (seropositivas) también se puede adquirir el virus; sin embargo, en la actualidad, es muy difícil la infección por esta vía

PUEDE haber transmisión del VIH

- Relación sexual mediante penetración vaginal sin profiláctico.
- Relación sexual mediante penetración anal sin profiláctico.
- Contacto sexual oral-genital (*fellatio* y *cunnilingus*).
- Transfusiones sanguíneas.
- Jeringas y agujas contaminadas y compartidas.
- A través de la placenta.
- En el momento del parto.
- Durante la lactancia con leche materna.
- Agujas de acupuntura (riesgo teórico, no se han descrito casos).
- Agujas de tatuaje (riesgo teórico, no se han descrito casos).
- Hojas de afeitarse (riesgo teórico, no se han descrito casos).

NO hay transmisión del VIH

- Por la comida y por la bebida.
- Por los besos en la mejilla y profundos sin lesión en mucosa.
- Por estrechar la mano.
- Por el sanitario y en las duchas públicas.
- Por los animales domésticos.
- Por la visita a un hospital o al médico.
- Por uso del teléfono público.
- Por ir a una piscina pública.
- Por ir a una escuela donde haya niños seropositivos.
- Por donar sangre.
- Por tomar medios públicos de transporte.

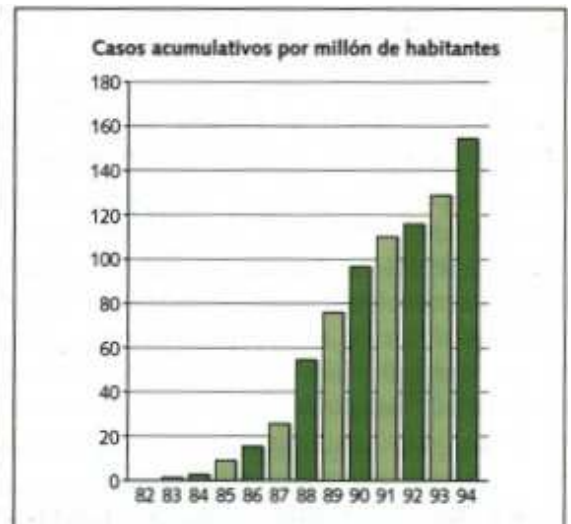
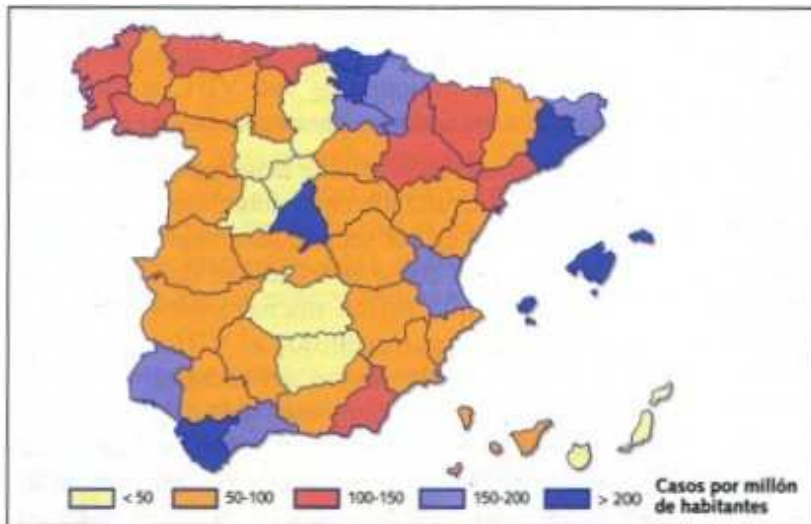
ya que desde 1987 en todas las donaciones de sangre se efectúa una prueba obligatoria de detección de anticuerpos anti-VIH, aceptándose sólo la sangre de las personas seronegativas.

- La transmisión mediante **relaciones sexuales** es la más generalizada en la actualidad. La presencia de VIH en las secreciones vaginales y en el esperma, así como la fragilidad de las mucosas genitales, que sufren microlesiones durante la penetración, permiten que el VIH se ponga en contacto con la sangre del receptor sano. Las prácticas anales comportan más riesgo de infección, puesto que la mucosa rectal es mucho más fina que la vaginal y es más fácil que sufra lesiones. Las infecciones causadas por enfermedades de transmisión sexual en un miembro de la pareja (gonorrea, sífilis, herpes genital, etc.) aumentan las probabilidades de infección por el VIH. Existe un alto riesgo de contagio en contactos sexuales con personas que ejercen la prostitución, en individuos promiscuos que tienen relaciones sexuales con personas diferentes y en el mundo homosexual masculino. Aunque el riesgo de contagio **crece** al aumentar el número de contactos sexuales, en teoría, uno solo de estos contactos es suficiente para adquirir el VIH. En las relaciones heterosexuales, durante el período menstrual de la mujer es cuando hay mayor riesgo de contagio debido al flujo de sangre. Finalmente, se ha demostrado que el riesgo de infección es mayor en el sentido hombre-mujer que en el sentido contrario.
- El contagio **materno-fetal** únicamente se produce si la mujer embarazada está infectada por el VIH, ya que éste es capaz de atravesar la placenta y llegar a la sangre del feto. Asimismo, el feto puede infectarse en el mismo momento del parto, ya que en este momento se producen microlesiones tanto en el canal del parto (vagina) como en la piel del recién nacido. Se ha estimado que la probabilidad de que una mujer seropositiva dé a luz a un hijo infectado está entre un 20 % y un 50 %, por lo que a estas mujeres se les recomienda que no queden embarazadas. La lactancia materna también es un medio de contagio, ya que la leche materna de madres seropositivas tiene grandes cantidades de VIH.

CUESTIONARIO 2

1. ¿Bajo qué condiciones, microorganismos que no son patógenos pueden adquirir esta facultad y producir graves infecciones?
2. ¿A qué se debe la leucemia linfocítica crónica?
3. ¿Qué importancia tiene la transcriptasa inversa en el ciclo del virus del SIDA?

CUADRO IV. Sobre el contagio del VIH.



8 Distribución de la epidemia del SIDA en España. En el mapa, las diferentes provincias están coloreadas según el número de casos acumulados de SIDA por millón de habitantes (datos de junio de 1995). En el diagrama de barras, evolución del número acumulativo de casos por millón de habitantes desde que se detectó la enfermedad en 1982. El dato de 1994 indica que, desgraciadamente, España se encuentra en cabeza destacada entre los países europeos en cuanto al número acumulado de enfermos por millón de habitantes. En septiembre de 1995, el número total de enfermos declarados de SIDA en España era de 34.618.

4. Fases y síntomas del SIDA

Después de la entrada del virus, hay una **fase de incubación** que dura entre 1 y 6 semanas en la que no se aprecia ningún síntoma de su presencia. A continuación, y debido a la proliferación del virus en las células inmunocompetentes, hay una **fase de infección aguda** que comporta síntomas parecidos a los gripales con estados febriles, dolores articulares y musculares, náuseas, vómitos, diarreas, etc., que remiten al cabo de unas dos semanas. En algunas personas infectadas, estos síntomas de la fase aguda no son apreciables. Al cabo de 1 a 4 meses la persona infectada comienza a producir anticuerpos anti-VIH que, aunque no son suficientes para destruir al virus, sí que lo mantienen a raya transitoriamente y reducen la fase aguda de infección.

A partir de este momento, las personas son **portadores de anticuerpos anti-VIH** o **seropositivas** y se inicia la **fase asintomática** que puede durar hasta 10 años y en la que los síntomas graves de la enfermedad no aparecen. Sin embargo, sí que pueden detectarse en aproximadamente el 20 % de los seropositivos algunos síntomas menores como inflamación de los ganglios linfáticos, fiebre y sudores nocturnos, ligera pérdida de peso (10 % o más del peso corporal), sensación de cansancio y diarreas persistentes. Aunque estos síntomas menores pueden tener diferentes orígenes infecciosos, puede ser significativo, como indicativo de la infección por el VIH, su carácter de persistencia.

Cuando el aparato inmunitario ya está fuertemente deteriorado por la infección del VIH, comienza la fase sintomática con manifestaciones graves que son

las que caracterizan a la enfermedad del SIDA. Se calcula que alrededor del 60 % de los portadores del VIH desarrollan la enfermedad dentro de los 10 años de la penetración del virus en su organismo. Las manifestaciones graves del SIDA son las siguientes:

- Sistema nervioso: afecciones neurológicas que provocan la **encefalopatía por VIH** (pérdida de fuerza muscular, parálisis, disminución de las facultades mentales, disminución de la agudeza visual y descoordinación).
- Aparato digestivo: diarreas continuadas, gran pérdida de peso, pérdida de apetito, cansancio y debilidad, lo que se denomina **caquexia por el VIH**.
- Infecciones oportunistas producidas por microorganismos que ven abonado el campo debido a la disminución importante de las defensas inmunológicas. Las enfermedades más importantes producidas por estas infecciones en enfermos de SIDA están reflejadas en el cuadro V que aparece al final del epígrafe.
- Incidencia de cánceres malignos oportunistas como el **sarcoma de Kaposi** (30-40 % de los enfermos de SIDA lo padecen) que afecta a la piel y a las mucosas y que se detecta por la aparición de manchas de color violáceo y los **linfomas** o tumores del tejido linfático.

La enfermedad del SIDA va evolucionando alterando etapas de mejora y de recaída, gracias al perfeccionamiento en el uso de agentes antiinfecciosos contra los microbios oportunistas. Sin embargo, tres años después de haber sido detectado el SIDA, la mortalidad de los afectados llega al 95 %.

Enfermedad	Microorganismo	Órgano
Neumonía	<i>Pneumocystis carinii</i> (protozoo)	Pulmones
Meningoencefalitis	<i>Toxoplasma gondii</i> (protozoo)	Encéfalo y meninges nerviosas
Herpes cutánea	Virus del herpes	Piel
Esofagitis	<i>Candida albicans</i> (hongo)	Mucosa bucal y esófago
Diarreas digestivas crónicas	Varios microorganismos	Tubo digestivo
Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (bacteria)	Pulmones y tejidos extrapulmonares

CUADRO V. Principales infecciones que sufren los afectados por el SIDA en la fase sintomática.

5. Diagnóstico y tratamiento del SIDA

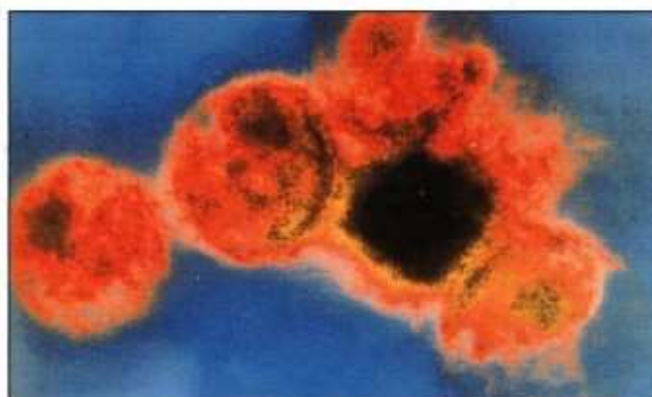
La diagnosis del SIDA se efectúa por métodos indirectos mediante la extracción de sangre de la persona, cuyo suero se pone en contacto con antígenos del VIH. De esta manera, se detecta la presencia de anticuerpos anti-VIH. A esta sencilla prueba se le denomina **método ELISA** y en la actualidad es obligatoria para todas aquellas personas que pretenden donar sangre, órganos, tejidos, óvulos o esperma, y se aconseja realizarla voluntariamente si se ha estado sometido a situaciones de riesgo o si se va a establecer una nueva relación sexual.

No existe actualmente ningún medicamento que permita atacar el origen del SIDA, esto es, destruir el VIH y eliminarlo del organismo. En cambio, sí que se han descubierto recientemente fármacos que ralentizan el proceso de reproducción del VIH, con lo que se alarga la supervivencia de los enfermos. La contrapartida a estos descubrimientos es que estos productos son ciertamente tóxicos y deben ser utilizados en dosis muy pequeñas para evitar males secundarios.

Documento 2

Prevención del SIDA

Ante la carencia de terapéuticas seguras y definitivas ante el SIDA, se está poniendo especial énfasis en la divulgación de las pautas de comportamiento básicas para evitar la infección. En las relaciones sexuales están la fidelidad a la pareja, o en caso contrario, la utilización de profilácticos. En cuanto a los contagios vía sanguínea, evitar el contacto con sangre o mucosas de otras personas, no compartir nunca jeringas ya utilizadas, como tampoco hojas de afeitar, cortaúñas u objetos punzantes o cepillos de dientes. En centros hospitalarios y farmacéuticos, el control a que están sometidos la sangre, el plasma, tejidos y órganos para trasplantes hace prácticamente imposible, hoy día, la infección por transfusiones o trasplante de órganos y tejidos. La recomendación de no tener hijos a mujeres y hombres seropositivos también hay que contemplarlas como medidas preventivas.



9 Microfotografía del virus del SIDA.

Entre estos fármacos se encuentran el **AZT (azido-timidina)**, el **DDI (didedoxiinosina)**, el **DDC (didedoxicidina)** y las **antiproteasas**, algunos de ellos todavía en fase de experimentación. De todos ellos, el más conocido y el que tiene mejores resultados terapéuticos es el AZT, un producto que al penetrar en las células infectadas por el VIH inhibe la enzima transcriptasa inversa, impidiendo, por lo tanto, la formación de moléculas de ADN a partir del ARN del virus, con lo que se detiene la formación de nuevas moléculas de VIH. El tratamiento con AZT disminuye la incidencia de infecciones oportunistas pero en algunos casos provoca efectos secundarios muy graves.

En estos momentos se están probando terapias de combinación de medicamentos como la triple, compuesta de un inhibidor de la proteasa (nelfinavir) y dos inhibidores de la transcriptasa inversa (zidovudina y lamivudina), en la que se tienen puestas muchas esperanzas. La investigación en este campo sigue abierta.

CUESTIONARIO 3

1. Indica cinco maneras por las que una persona puede infectarse con el virus del SIDA. ¿Se puede transmitir el virus en las donaciones de sangre? ¿En qué condiciones?
2. ¿Cuáles son las fases que se pueden apreciar en la infección del virus del SIDA?
3. ¿Qué es el AZT?