

VIH → SIDA

DEFINICIÓN

La historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) consiste en una primoinfección, asintomática o desapercibida en más de la mitad de los casos, seguida de un período de latencia clínica de varios años en el que el virus sigue replicándose de forma activa en diversos compartimentos y en sangre periférica. En el siguiente período, la mayoría de los pacientes desarrolla infecciones oportunistas o neoplasias como consecuencia de una profunda inmunodepresión. A esta fase o período final se le denomina síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

AGENTE ETIOLÓGICO

Los HIV pertenecen a la familia Retroviridae, subfamilia Lentivirinae. Se caracterizan por ser virus RNA (9,7 kb) diploides, monocatenarios de polaridad positiva y presentar una cápside recubierta por una envoltura lipídica derivada de la célula hospedadora, donde se hallan presentes las glucoproteínas de codificación vírica (gp120 y gp41) que interaccionan con los receptores de la célula diana y antígenos de histocompatibilidad de clases I y II procedentes de la célula infectada. Gracias a la codificación de una transcriptasa inversa característica o retrotranscriptasa que da nombre a la familia, es capaz de integrarse en el genoma de la célula hospedador, fase necesaria para su posterior transcripción y formación de los nuevos viriones. A diferencia del resto de retrovirus humanos (virus oncógenos), los HIV poseen un marcado poder citolítico.

Una de las principales características del HIV-1 es su importante variabilidad genética que, conjuntamente con su elevada cinética de replicación, hacen que sea un virus que se adapta muy fácilmente a ambientes rápidamente cambiantes, como las presiones ambientales selectivas de tipo inmunológico o farmacológico. En la actualidad el HIV-1 se clasifica en cuatro grupos distintos: M, N, O y P (un único aislado descrito). El grupo M se subdivide en once subtipos no recombinantes (A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J y K) y 48 formas recombinantes entre los diferentes subtipos. El genoma del HIV-1 se compone de 9 genes que condicionan la enorme complejidad de las interacciones virus-célula y por consiguiente la patogenia de la enfermedad. Tres genes estructurales, denominados gag (proteínas de la nucleocápside), pol (proteasa, transcriptasa inversa, RNasa e integrasa) y env (glucoproteínas de envoltura), dos genes que codifican las proteínas reguladoras (tat y rev) y 4 genes que codifican las proteínas accesorias (vpu, vpr, vif y nef).

FISIOPATOLOGÍA

La historia natural del sida inicia con la infección por el retrovirus VIH, que se

detecta mediante pruebas de laboratorio y culmina con la muerte. El VIH puede entrar al cuerpo por varias rutas que implican la transmisión de sangre o líquidos corporales, por ejemplo: Inoculación directa durante el contacto sexual íntimo sin protección, transfusión de sangre o sus productos contaminados, uso de agujas contaminadas, transmisión transplacentaria o posparto.

El VIH ataca a los linfocitos T que portan el antígeno CD4 +, que normalmente es un receptor de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. El antígeno sirve como receptor para el retrovirus y le permite entrar en la célula. La unión del virus también requiere la presencia de un correceptor en la superficie celular (CCR5, CXCR4 o ambos).

Como otros retrovirus, el VIH copia su material genético de forma inversa, al contrario de otros virus y células. Mediante la acción de la transcriptasa inversa, el VIH produce ácido desoxirribonucleico (ADN) a partir de su ácido ribonucleico (ARN). Con frecuencia, la transcripción es deficiente con mutaciones, algunas de las cuales hacen al VIH resistente a los fármacos antivirales. El ADN vírico entra en el núcleo de la célula hospedera y se incorpora a su ADN, donde se transcribe en más ARN vírico. Si la célula hospedera se reproduce, duplica el ADN del VIH junto con el propio y lo pasa a sus células hijas. Así, la célula hospedera porta esta información y, si se activa, replica el virus. Las enzimas víricas y proteasas ordenan los componentes estructurales y el ARN en partículas víricas que se desplazan a la periferia de la célula hospedera, de donde brotan y emergen libres para infectar otras células. Los reservorios del VIH incluyen tejidos linfáticos asociados con el intestino y periféricos. El aparato reproductor, médula ósea, sistema reticuloendotelial, células dendríticas de la sangre periférica y células de microglia del sistema nervioso central son sitios considerados reservorios del VIH. La replicación del VIH puede conducir a la muerte de la célula o puede hacerse latente. La infección por VIH produce alteraciones patológicas notorias, ya sea de forma directa a través de la destrucción de los linfocitos CD4 +, otras células inmunitarias y las de neuroglia, o indirectamente a través de los efectos secundarios de la disfunción de linfocitos T CD4 + y la inmunosupresión resultante.

MÉTODOS DE DIAGNOSTICO

El diagnóstico de infección por el VIH se basa en la demostración de los anticuerpos anti-VIH, en la detección directa del VIH o de alguno de sus componentes, o en ambos. Como se señaló antes, los anticuerpos anti VIH suelen aparecer en la circulación entre dos y 12 semanas después de la infección.

La prueba convencional de detección sistemática del VIH es la prueba de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA), también conocida como

inmunoanálisis enzimático (EIA, enzyme immunoassay). Este análisis de fase sólida es una prueba de detección sistemática sumamente buena, cuya sensibilidad supera 99.5%. En la mayor parte de los laboratorios se emplea un equipo comercial del EIA que contiene antígenos del VIH-1 y VIH-2 y que proporciona el resultado de ambos análisis. Tales equipos contienen antígenos naturales y recombinantes que se actualizan constantemente para que conserven su sensibilidad frente a las nuevas especies que se descubren, como los virus del grupo O. La cuarta generación de pruebas de inmunoanálisis enzimático combina la detección de anticuerpos contra VIH y la detección de antígeno p24 de VIH. Los resultados de las pruebas de EIA suelen expresarse como positivos (reacción intensa), negativos (reacción nula) o indeterminados (reacción parcial). Aunque la técnica del EIA tiene una sensibilidad extraordinaria, su especificidad no es óptima.

Entre los factores que se asocian con algunos resultados falsos positivos de la prueba de EIA se encuentran los anticuerpos contra los antígenos de la clase II los autoanticuerpos, las hepatopatías, la vacunación reciente contra la gripe y las infecciones virales agudas. Por tales razones en toda persona con una posible infección por el VIH que obtuvo un resultado no concluyente o positivo de la prueba de EIA, es necesario confirmar la infección con un análisis más específico como inmunotransferencia.

CUADRO CLÍNICO

Estadios de la infección:

Primoinfección. Tras la entrada en el organismo, el virus se disemina a través de los órganos linfoides y del sistema nervioso. En esta etapa de primoinfección (periodo ventana de 4- 12 semanas), no es posible detectar anticuerpos específicos frente al VIH, pero sí existe una actividad citotóxica, que sugiere que la respuesta celular es más precoz e importante en el control inicial de la replicación viral que la síntesis de anticuerpos. El paciente infectado puede persistir asintomático o presentar un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósido (30-70% de pacientes, a menudo inadvertido). Es una etapa donde inicialmente los

niveles de viremia son altos (carga viral elevada), así como el número de CD4 infectados. A los 10-20 días del contagio irá apareciendo el antígeno p24 circulante (2-6 semanas). Paulatinamente aparecerán diferentes tipos de anticuerpos e inmunidad celular, coincidiendo con la desaparición del antígeno p24 y el descenso de virus circulante y CD4 infectados. Los linfocitos infectados y los viriones libres quedan atrapados en la red de células dendríticas de Langerhans de los ganglios linfáticos produciendo una hiperplasia folicular. Como consecuencia de la virulencia de las cepas infectantes y de la intensidad de la respuesta antiviral generada por el huésped, se alcanza una carga viral basal tras la primoinfección, dato de gran valor pronóstico en la evolución de la infección. Aun así, esta respuesta antiviral no consigue erradicar el virus.

Fase crónica asintomática. La viremia disminuye respecto a la primoinfección, pero el virus continúa replicándose, sobretudo en tejido linfoide, el gran reservorio de la infección. Sólo en una proporción muy baja de los linfocitos infectados (<1%) el VIH se replica de forma activa, en el resto permanece de forma latente. La carga viral en los órganos linfoides es entre 10 y 10.000 veces superior a la circulante, con tendencia progresiva a igualarse. Los niveles de CD4+ se mantienen relativamente estables, pero van descendiendo paulatinamente. Esta fase es asintomática, con o sin adenopatías, plaquetopenia o mínimos trastornos neurológicos.

Fase avanzada o sida. Con el tiempo se da una incapacidad progresiva del sistema inmunitario para contener la replicación viral, que junto a la emergencia de variantes más agresivas (cepas X4) que aumentarán la destrucción inmunológica, desplazará ese equilibrio entre virus y huésped a una fase de replicación viral acelerada y de profunda inmunosupresión. El deterioro del sistema inmune, "agotamiento", se refleja en la disminución de la respuesta humoral y celular: disminuyen los niveles de anticuerpos p24, anticuerpos neutralizantes, actividad citotóxica y el número de linfocitos CD8. Esta etapa se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas y síntomas constitucionales, descenso de los niveles de CD4+ (menor de 200/ μ l) y aumento de la carga viral, igualándose la carga viral circulante y la de los ganglios linfáticos. La mediana de progresión a sida es de 10 años, alrededor del 20%

progresan a sida en menos de 5 años y un 10% no habrá progresado a los 20 años (progresores lentos). Los factores asociados a la no progresión pueden ser de carácter inmunológico (respuesta CTL anti-VIH más potente y niveles altos de anticuerpos neutralizantes), virológico (niveles bajos o indetectables de viremia, infección por cepas virales menos virulentas) o de carácter genético (predisposición genética para sintetizar con mayor eficacia factores solubles inhibidores de la replicación viral).

TRATAMIENTO

Antirretrovirales

- Inhibidores de proteasa
- Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa
- Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa
- Inhibidores de la entrada
- Inhibidores de la fusión
- Inhibidores de la integrasa

Tratamiento adicional

- Fármacos inmunorreguladores
- Factor estimulante de colonias de granulocitos humano
- Antineoplásicos y antiinfecciosos
- Tratamiento de sostén, lo cual incluye apoyo nutricional, restitución de líquidos y electrolitos, alivio del dolor y apoyo psicológico
- Prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas
- Profilaxis preexposición
- Profilaxis postexposición

COMPLICACIONES

- Infecciones oportunistas
- Síndrome de emaciación
- Sarcoma de Kaposi y linfoma no hodgkiniano
- Neumonía intersticial linfática
- Artritis
- Hipergammaglobulinemia
- Complejo de demencia del sida
- Encefalopatía por VIH

- Neuropatía periférica
- Nefropatía asociada con el VIH