
VIH / SIDA

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus o virus de ARN monocatenario retrotranscrito. Su genoma se compone de dos copias idénticas de cadenas de ARN que dependen para su replicación en la célula huésped de una enzima denominada transcriptasa inversa o retro transcriptasa.

Por otro lado, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se define como el resultado de la infección crónica por el VIH, que implica una reducción extrema de la población de linfocitos T que expresan CD4 en su superficie, al ser éstos la diana del VIH.

Agente Etiológico.

El VIH forma parte de los lentivirus (familia Retroviridae, género Lentivirus), una subfamilia cuyo nombre alude a la forma insidiosa (lenta e inicialmente desapercibida) en que se desarrolla su infección.

Los VIH son virus de geometría esférica y la capa más externa o envuelta está formada por una membrana con alto contenido en lipoproteínas. En dicha membrana se insertan antígenos de histocompatibilidad (HLA) del hospedador y diversos complejos heterodiméricos de glucoproteínas. Por debajo de la membrana lipídica se encuentra la matriz proteica, que recubre la cápside propiamente dicha. En el interior de la cápside se encuentra el material genético, que se presentará como dos hebras idénticas de ARN monocatenario, junto con algunas enzimas como la transcriptasa inversa y la integrasa.

Fisiopatología.

El primer tejido en ser infectado, en el caso de las relaciones heterosexuales, es la mucosa del cérvix vaginal, y más concretamente las células dendríticas⁵ y los linfocitos T CD4 allí presentes. La proporción de linfocitos T CD4 infectados en sangre periférica es mínima (1-10%), pero su capacidad de producir viriones es muy alta y, a partir de éstos, la infección puede difundirse hacia los nódulos linfáticos regionales para posteriormente ser distribuida por todo el organismo a través del torrente circulatorio.

Una vez en los nódulos linfáticos, se produce una intensa replicación del VIH que en unos casos provoca la lisis de las células infectadas, pero en otros casos se perpetúa como una infección latente en los macrófagos y los linfocitos T en reposo, que actuarán como “reservorios naturales” del virus, dificultando tanto la respuesta inmunitaria natural del organismo como la adopción de medidas terapéuticas eficaces desde el inicio de la infección.

La respuesta inmunitaria frente al VIH se produce tanto en la vertiente humoral, con una intensa producción de anticuerpos contra las proteínas reguladoras y estructurales, y producción de complemento e interferones (IFN), como en la celular, mediante la activación de poblaciones linfocitarias T colaboradoras, citotóxicas y NK (natural killer).

El pronóstico y la evolución de la infección dependen del equilibrio entre la virulencia del virus y la respuesta inmunitaria del huésped, entre otros factores fisiopatológicos. Los mecanismos patogénicos son complejos y varían según el estadio de la infección, dependiendo la interacción virus-célula de la expresión de diferentes genes reguladores.

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2) posee una organización genómica similar al VIH-1 aunque presenta algunas diferencias estructurales que influyen significativamente sobre su patogenicidad y perfil de sensibilidad al TAR.

Inicialmente, se produce una intensa expansión clonal de linfocitos CD8+ con actividad citotóxica, dirigida frente a diversas proteínas del VIH-1, que originan una supresión parcial temporal de la replicación del VIH y una drástica disminución de la viremia, pudiendo incluso llegar a niveles indetectables de menos de 50 copias de ARN por mililitro de sangre en algunos casos. Sin embargo, esa potente respuesta antiviral es incapaz de erradicar el virus del organismo.

Posteriormente, entre 3 y 5 semanas después de la infección (se habla de una media de 28 días desde la fecha de contagio en la mayoría de personas), aparecen anticuerpos específicos anti-VIH. Tras ese período ventana denominado **seroconversión**, el paciente pasa a ser considerado como **seropositivo**.

A la fase aguda de la infección le sigue una fase asintomática (fase crónica no SIDA) de duración variable pero raramente inferior a 18 meses, durante la que el virus continúa replicándose masivamente en diferentes compartimentos orgánicos, siendo solo parcialmente controlado por la activación constante de la respuesta inmunitaria natural del organismo; esto provoca un estado inflamatorio de carácter crónico que puede mantenerse por largos períodos de tiempo.

En la gran mayoría de pacientes infectados, a lo largo del periodo asintomático se produce un deterioro progresivo del tejido linfoide, con reducción de los recuentos de linfocitos T CD4, fruto de la replicación viral y del estado inflamatorio crónico.

Al ocupar un lugar preeminente en la organización y la activación del sistema inmune, la caída brusca de las células CD4 origina un deterioro funcional de otras poblaciones celulares y se reduce la eficacia del sistema inmunológico: disminuyen los niveles de anticuerpos frente a diversas estructuras virales y se vuelve a elevar significativamente la carga viral, cuya difusión se generaliza por todo el organismo.

Cuadro Clínico.

El curso de la infección por VIH presenta varias fases definidas por las manifestaciones clínicas (categorías A-C) y el estado inmunológico (recuento de linfocitos T CD4⁺)

1. Síndrome retroviral agudo (SRA; categoría clínica A): es la fase temprana de la infección con un cuadro clínico que recuerda a la mononucleosis infecciosa. Frecuentemente es poco sintomático (fiebre leve a moderada durante unos días). Los síntomas se mantienen 2 semanas en promedio. Sospechar el SRA en caso de:

1) Historia de contactos sexuales no protegidos o exposición sanguínea o a fluidos de riesgo biológico en las semanas previas.

2) Síndromes mononucleósicos en adultos.

3) Desarrollo de otras enfermedades de transmisión sexual o antecedentes de alguna de estas enfermedades (sífilis, gonorrea, condilomas).

2. Fase asintomática (categoría clínica A): se inicia después de la fase de viremia primaria, a consecuencia del establecimiento de un equilibrio relativo entre la replicación del VIH y la respuesta inmunológica a la infección. En las personas sin tratamiento antirretroviral dura entre 1,5 y 15 años.

3. Linfadenopatía generalizada persistente (LGP; categoría clínica A): se presenta en un gran porcentaje de los casos en la etapa final de la fase asintomática (antes de la manifestación del SIDA). Se manifiesta por:

A) Adenopatías mayores de 1 cm en 2 o más regiones, sin incluir las adenopatías inguinales, que persisten por más de 3 meses (criterio diagnóstico).

B) Sensación de fatiga crónica, cefalea, esplenomegalia (-30 %), frecuentes infecciones en la piel, vías respiratorias y tracto digestivo causadas por microorganismos no oportunistas.

4. Fase sintomática (categoría clínica B; no A y no C): son pacientes que presentan cuadros clínicos relacionados al virus pero no incluidos en las enfermedades marcadoras, habitualmente son de curso relativamente benigno, a consecuencia de la disminución del recuento de linfocitos CD4⁺.

5. SIDA (categoría clínica C): se caracteriza por las denominadas enfermedades definitorias de SIDA (infecciones y neoplasias oportunistas que permiten diagnosticar el SIDA incluso sin realizar pruebas serológicas o una vez detectada la presencia de los anticuerpos anti-VIH.

Pruebas Diagnósticas.

En la mayoría de los casos se usan técnicas inmunoenzimáticas (ELISA) en una muestra de sangre. En caso de que el resultado sea positivo, con la misma muestra de sangre extraída se realiza una técnica más específica para confirmar el resultado, siendo el Western Blot el método más empleado.

El VIH también puede determinarse por métodos directos que incluyen el cultivo vírico, la determinación del antígeno p24 en plasma o suero y la demostración de genoma vírico mediante técnicas de biología molecular (PCR). A parte otros métodos se reservan para situaciones especiales, por ejemplo: estudios de variabilidad genética, diagnóstico de recién nacidos, screening de donantes, seguimiento de pacientes VIH positivos, entre otros.

Grupos de fármacos usados en el TARV.

1) inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos (ITIN): abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir (alafenamida de tenofovir y disoproxilo de tenofovir), zidovudina

2) inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos (ITINN): efavirenz, etravirina, nevirapina, rilpivirina

3) inhibidores de la proteasa (IP): atazanavir, darunavir, lopinavir

4) inhibidores de la integrasa: raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir

5) inhibidores del CCR5: enfuvirtida, maraviroc.

Complicaciones.

FRACASO DEL TARV. El Documento de Consenso Gesida 2018 considera fracaso virológico cuando se confirma una CVP detectable superior a 50 copias/mL transcurridas 24 semanas del inicio del TARV o, si tras alcanzar una CVP casi indetectable.

El **objetivo terapéutico** de la pauta de rescate frente a un fracaso virológico consiste en conseguir de nuevo la supresión viral mantenida.

VIGILANCIA ANTE POSIBLES REACCIONES ADVERSAS. A la hora de instaurar por primera vez el TARV, se deben evitar los fármacos que puedan reagudizar o empeorar enfermedades preexistentes en el paciente. Durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento se debe monitorizar estrechamente la tolerabilidad y las reacciones adversas inmediatas tras tratamiento, especialmente en pacientes con comorbilidades predisponentes y tratados con otros fármacos que pudieran dar lugar a interacciones clínicamente significativas.

Los **efectos adversos tardíos** son menos previsibles: pueden llegar a potenciar los síntomas de las enfermedades crónicas propias del envejecimiento del paciente con VIH, aunque el peso relativo que tienen en esta aparición es pequeño y siempre inferior a los beneficios del TARV; los factores de riesgo clásicos, como el tabaco, el alcohol o drogas, la dieta o el sedentarismo, afectan más que los fármacos a la aparición de estas patologías.

La **nefrototoxicidad** debe considerarse especialmente si el paciente presenta otros factores de riesgo, tales como insuficiencia renal previa o concomitante, diabetes, hipertensión arterial, necesidad de otros fármacos nefrotóxicos, edad avanzada, bajo peso corporal o cifras bajas de CD4+.

Por otra parte, la **hepatotoxicidad** es el efecto adverso específico de grupo más importante de los ITINN; suele ser leve o moderada y raramente da lugar a cuadros sintomáticos. Con respecto a los trastornos metabólicos, la **dislipemia** (aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL y, sobre todo, de triglicéridos) es el más frecuente de estos trastornos.

Pero, sin duda, uno de los efectos adversos del TAR más temidos por los pacientes es la **lipodistrofia**.

Infecciones frecuentes del VIH/sida

- **Neumonía por *Pneumocystis carinii***. Esta infección fúngica puede causar una enfermedad grave. Aunque ha disminuido significativamente con los tratamientos actuales para el VIH/SIDA.
- **Candidiasis (candidosis bucal)**. La candidiasis es una infección común relacionada con el VIH. Causa inflamación y una gruesa capa blanca en la boca, la lengua, el esófago o la vagina.
- **Tuberculosis**. En las naciones de recursos limitados, la tuberculosis es la infección oportunista más común asociada al VIH. **ES UNA DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE ENTRE LAS PERSONAS CON SIDA.**
- **Citomegalovirus**. Un sistema inmunitario sano desactiva el virus, por lo que permanece latente en el cuerpo. Si el sistema inmunitario se debilita, el virus reaparece y causa daños en los ojos, el tubo digestivo, los pulmones u otros órganos.
- **Meningitis criptocócica**. La meningitis criptocócica es una infección común del sistema nervioso central asociada al VIH y provocada por un hongo que se encuentra en la tierra.

- **Toxoplasmosis.** La toxoplasmosis puede causar enfermedades cardíacas y se producen convulsiones cuando se extiende al cerebro.

Tipos de cáncer frecuentes en las personas con VIH/sida

- **Linfoma.** El signo más frecuente y que aparece primero es la hinchazón indolora de los ganglios linfáticos del cuello, las axilas y la ingle.
- **Sarcoma de Kaposi.** Se suele presentar como lesiones rosadas, rojas o púrpuras en la piel y la boca. En personas con piel más oscura, las lesiones pueden parecer marrones oscuras o negras. Aunque también puede afectar los órganos internos, incluidos el tubo digestivo y los pulmones.