

Infección por HIV: historia natural

Pedro Cahn*, Alejandro Krolewiecki

Introducción

Por historia natural de una entidad nosológica, se define su evolución espontánea sin intervención terapéutica; en el caso de la historia natural de la infección por HIV, este capítulo se ocupará de describir estos aspectos de la infección, y de qué manera estos son modificados por el uso de medicamentos antirretrovirales en la práctica clínica. Incluimos este componente por dos razones: en primer lugar, la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficiencia ha permitido comprender de manera más amplia la fisiopatología de la enfermedad. En segundo lugar, describir la historia natural de la enfermedad por HIV sin incluir el impacto de la terapia antirretroviral, implicaría convalidar el genocidio por exclusión que afecta a más del 80% de las personas que viven con el virus HIV en el mundo y no tienen acceso a la terapia ARV.

El virus HIV causa una infección de evolución crónica, caracterizada por un progresivo deterioro inmunológico con etapas clínicamente silentes y otras fases con floridas manifestaciones clínicas. Inicialmente, puede presentarse un cuadro denominado síndrome agudo de seroconversión o primoinfección, el que frecuentemente transcurre con pobre o ninguna expresión clínica. Tras un periodo caracterizado por la ausencia de signos y síntomas, de duración variable entre 2 y 10 años, se presentan los primeros síntomas de inmunodeficiencia. Así, se observa astenia, febrícula o fiebre, pérdida de peso, diarreas, candidiasis oral, leucoplasia vellosa oral, herpes zoster, entre otras manifestaciones.

Al progresar la inmunodeficiencia, generalmente con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/mm³, aparecen las enfermedades denominadas "marcadoras" o definidoras del cuadro del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Éstas son de 4 tipos distintos: las más frecuentes expresadas a través de infecciones de diversa etiología, seguidas por cierto tipo de tumores, la encefalopatía por HIV o complejo demencial asociado al sida y el síndrome de caquexia progresiva (*Wasting o Slim disease* en inglés)

Durante todas las etapas, la infección se caracteriza por una gran actividad de replicación viral e infección de nuevas células, lo que genera una respuesta inmune específica que si bien incapaz de erradicar (curar) la infección, permite mantener al individuo infectado libre de síntomas por extensos periodos de tiempo. Al mismo tiempo, dado que las células blanco para este virus son los linfocitos CD4+, el estado de activación inmune favorece a su vez la replicación viral (1) y con ella la exacerbación de la activación inmune, manteniendo un alto nivel de recambio viral y celular. En otras palabras, cada día se destruyen millones de partículas virales las que son reemplazadas por una cantidad similar, lo que genera una cierta estabilidad de la carga viral. Un proceso similar se produce con las células CD4, con la diferencia que a través del tiempo la regeneración de las células CD4 no alcanza a compensar el nivel de destrucción, produciendo como resultado la inmunodeficiencia. El nivel de células CD4 ha sido identificado desde los comienzos de la epidemia como el mejor predictor de enfermedad (2).

De modo similar a muchos patógenos humanos, el HIV requiere de la presencia de receptores celulares específicos para poder infectar a un nuevo huésped y a nuevas células de un huésped ya infectado. Es importante recordar, que por ser una partícula viral, el HIV requiere de una etapa intra-

*Servicio de Infectología. Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. Cerviño 3356. Ciudad de Buenos Aires.
Pedro Cahn: pcahn@huesped.org.ar

celular para su reproducción. En el caso del HIV, el ingreso a células está mediado por el receptor de membrana CD4, cuya presencia es significativa en linfocitos T cooperadores o CD4+, distribuidos principalmente en órganos linfáticos y secundariamente en sangre. El rol de otros dos receptores de membrana, los receptores de las quimoquinas CCR5 y CXCR4, fue reconocido más recientemente. Estos receptores participan junto al CD4 en el proceso de invasión celular (3).

Una vez establecida la infección, se establece un equilibrio entre las defensas específicas anti-HIV del individuo y la población viral dominante. Este equilibrio, si bien dinámico y temporario, es determinante en la velocidad de evolución de la infección a través de sus distintas etapas, hasta llegar a la fase de sida.

La evolución natural de la enfermedad, sin tratamiento antirretroviral, es variable. Algunos pacientes presentan síntomas al poco tiempo de adquirida la infección y desarrollan enfermedades oportunistas en un lapso de meses, falleciendo antes de los 2 años. Por el contrario, otros pacientes cursan quince años o más en forma totalmente asintomática. Comúnmente estos pacientes son llamados "no progresores de largo plazo" y conservan sus niveles de células CD4 en niveles relativamente estables. La mediana poblacional presenta evolución al estadio C (sida) (Ver tabla 1) en los 10 años siguientes a la infección. Entre las causas postuladas para explicar los diferentes patrones evolutivos de esta enfermedad se encuentran los factores genéticos (4, 5). En un número limitado de casos, una variante genética que implica la ausencia de los ya mencionados correceptores celulares CCR5 provee franca (aunque no absoluta) protección

contra la infección viral, lo que sucede en los individuos homocigotos. A su vez, los heterocigotos para la expresión de este correceptor presentan evolución clínica extendida en el tiempo. Estas variantes genéticas han sido descritas hasta en el 10% de la población caucásica. La mutación que involucra al correceptor CCR5Δ32 podría aumentar la magnitud y durabilidad de la respuesta al tratamiento antirretroviral (6, 7, 8).

Otro factor que ha demostrado influenciar el ritmo de progresión de la enfermedad es la edad, siendo más corto en las personas de mayor edad. En otros términos el riesgo de desarrollar enfermedades oportunistas y morir es mayor en los pacientes añosos. Una de las razones sería el mayor tiempo transcurrido desde la infección, pero también debe considerarse que el paso del tiempo se asocia con senescencia del sistema inmune (9). Debe tenerse en cuenta que las personas mayores de 65 años siguen frecuentemente siendo sexualmente activas, lo que las pone en situaciones de riesgo similares al resto de la población (10).

Etapas de la infección: como ocurre en la mayoría de las enfermedades infecciosas, la condición necesaria es la exposición directa al patógeno y la enfermedad es el resultado de la interacción entre éste y el huésped. Importa la vía de exposición, el inóculo, la capacidad agresiva del germen (virulencia) y la susceptibilidad del huésped a la infección. En el caso del virus HIV el mecanismo de exposición es fundamental. Así, mientras que el riesgo asociado a una transfusión con sangre infectada se estima superior al 90%, el riesgo de transmisión por exposición mucosa varía según la mucosa expuesta, siendo la anal más riesgosa que la vaginal y ésta mucho más riesgosa que la mucosa bucal. La presencia de inflamación en la mucosa expuesta incrementa notablemente el riesgo, por ejemplo por la coexistencia de otra enfermedad sexualmente transmisible (ETS). El efecto inóculo se ve fuertemente sugerido por estudios tanto en accidentes ocupacionales, transmisión sexual como perinatal (11, 12, 13, 14).

La historia natural de la infección se divide en cuatro fases, cuya duración es variable y que representan distintos estadios de la interrelación entre el huésped humano y el patógeno viral.

- ➔ Síndrome retroviral agudo
- ➔ Fase crónica asintomática
- ➔ Síntomas menores
- ➔ Sida

**Tabla 1. Fase crónica asintomática.
(Estadio A de la clasificación del CDC)**

CD4	Clínica	Asintomático	Síntomas menores*	Enfermedades oportunistas marcadoras (sida)
>500/mm ³ (e»29%)		A1	B1	C1
200 a 499/mm ³ (14 a 28%)		A2	B2	C2
<200mm ³ (<14%)		A3	B3	C3

**En esta categoría se incluyen (pero no se limita a) síntomas y afecciones que no se encuentran en la categoría C, tales como, candidiasis vulvovaginal persistente, candidiasis oral, leucoplasia oral vellosa, carcinoma cervical in-situ, síntomas constitucionales tales como fiebre e»38,5°C o diarrea por más de 1 mes o púrpura trombótica idiopática.*

Síndrome retroviral agudo.

La fase inicial de infección aguda o síndrome retroviral agudo, se caracteriza por un síndrome pseudo-mononucleósico que puede cursar inaparente en una alta proporción de pacientes, cuyas manifestaciones clínicas van desde la aparición de un síndrome febril inespecífico que puede incluir adenopatías, rash cutáneo, dolor faríngeo (en algunos casos causado por *Candida albicans*) y meningitis aséptica.

Esta fase, que requiere de un alto índice de sospecha para diagnosticar infección por HIV, es la traducción clínica del encuentro inicial entre el sistema inmune del huésped y un agente exógeno como el HIV. La presencia de virus en ganglios linfáticos de drenaje regional a la puerta de entrada, implica la exposición de enormes cantidades de células susceptibles CD4+ al virus recientemente ingresado, y la respuesta reaccional principalmente mediada por linfocitos citotóxicos CD8+ (15). La amplificación de la población viral en el microambiente linfático y la salida de estas células a circulación general, provocan la viremia inicial, que llega a registrar volúmenes virales superiores al millón de copias virales por mm³ de plasma. Esta reproducción viral ocurre con activa pero insuficiente oposición del sistema inmunológico, el cual posteriormente y con la aparición de una respuesta inmune de tipo citotóxica específica, provoca un descenso de la población viral plasmática a niveles variables de paciente a paciente.

Los signos y síntomas presentes en esta etapa son secundarios a la presencia de virus, la respuesta inmune o una combinación de ellos. Estas manifestaciones clínicas son autolimitadas y su resolución junto a la aparición de respuestas inmunes específicas, dan paso al ingreso a la fase crónica asintomática.

Esta fase constituye el período de tiempo en el cual el individuo infectado no presenta signos ni síntomas asociados a la infección, o presenta hallazgos inespecíficos de leve o moderada severidad. Este silencio clínico llevó originalmente a la equivocada conclusión que se trataba también de una etapa de latencia viral. Por el contrario, en esta etapa se registra una gran actividad viral, constituida por el equilibrio dinámico que ocurre con permanente infección de nuevas células, cuya vida media se ve sensiblemente acortada, generando así la liberación de nuevas partículas virales que infectan células susceptibles sanas. La res-

puesta hematológica a esta continua destrucción de linfocitos CD4+ es la producción de nuevas células para suplir este déficit, por lo que durante esta etapa, el recuento de las mismas permanece estable mientras se pueda compensar el déficit. El agotamiento de este ciclo hiperdinámico lleva a la caída del recuento de células CD4+ y el aumento en la susceptibilidad a distintos patógenos oportunistas, lo cual marca el ingreso a la fase de sida, etapa en la que se produce la alta morbilidad y mortalidad secundaria a la inmunodeficiencia inducida por la infección por HIV.

Síntomas menores (Estadio B de la clasificación del CDC).

En esta categoría se incluyen (pero no se limita a) síntomas y afecciones que no se encuentran en la categoría C, tales como, candidiasis vulvovaginal persistente, candidiasis oral, leucoplasia oral vellosa, carcinoma cervical *in-situ*, síntomas constitucionales tales como fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o diarrea por más de 1 mes o púrpura trombótica idiopática.

Sida (Estadio C de la clasificación del CDC)

Esta etapa es la fase final de la infección por HIV y no debe utilizarse como sinónimo de infección por este virus. Es un evento clínico y patológico prevenible a través del diagnóstico precoz e institución de tratamiento antirretroviral, cuyo objetivo es justamente el de prevenir el ingreso a esta fase, manteniendo el estado asintomático de la fase previa, pero con la interrupción del ciclo de replicación viral e invasión de nuevas células.

La caída de células CD4+ es el marcador más fiel del debilitamiento inmunológico, y distintos niveles de disminución de estas células marcan el grado de riesgo de aparición de un número creciente de infecciones oportunistas. Si bien la caída de célula CD4+ es mensurable de manera similar a lo que se hace con los neutrófilos en el caso de los pacientes neutropénicos, deben tenerse en cuenta las diferencias entre estas células para comprender el mecanismo de riesgo impuesto por la caída de células CD4+. Al producirse una pérdida de células CD4+, lo que se pierden son clones con

especificidad de respuesta a determinados agentes patógenos; la pérdida de clones por debajo de una cantidad crítica abre la oportunidad para la expresión de infecciones oportunistas, es por lo tanto un déficit de células calificadas con especificidad, capacidad de amplificación clonal y memoria inmunológica.

Las infecciones oportunistas son poco frecuentes en pacientes con recuentos de CD4 mayores de 200 células/mm³ y muy raras cuando estos recuentos superan el nivel de 350 mm³.

Hay patologías que evidencian inmunodeficiencia incipiente tales como candidiasis oral, leucoplasia vellosa, sarcoma de Kaposi y herpes zoster, entre otras. Si bien estas entidades no son exclusivas ni patognomónicas de enfermedad por HIV, su presencia obliga a descartarla.

Las primera infección oportunista en aparecer suele ser la candidiasis oral, sin embargo la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes llamado *carinii*) ha sido desde los inicios de la epidemia, la enfermedad marcadora de sida más frecuentemente indicada como el modo de presentación de pacientes sin conocimiento de su infección. Estas infecciones son de aparición más temprana por presentarse con niveles de CD4+ < 250 células/mm³. Con la caída posterior de estas células a causa de la replicación viral (hecho agravado y profundizado por la presencia de infecciones oportunistas), suelen aparecer nuevos eventos clínicos tanto infecciosos como tumorales (Linfoma no Hodgkin, Sarcoma de Kaposi, etc) . Con cierta frecuencia se diagnostican 2 o más enfermedades oportunistas simultáneamente. Esto se observa particularmente con niveles profundos de inmunodeficiencia, correspondientes a recuentos de CD4 inferiores a 100 células/mm³.

Clasificación CDC de estadios de infección

Con el objetivo de uniformar la clasificación de los pacientes infectados por HIV en base a su estado evolutivo y su indicación de tratamiento antirretroviral se utiliza la clasificación del CDC (Centro de Control de Enfermedades. Atlanta, EEUU) de 1993, la cual establece 9 estadios basados en el nadir (valor mínimo registrado) de linfocitos CD4, los cuales se clasifican de 1 a 3; y el estadio clínico de la infección en lo referente a la aparición de síntomas

o infecciones oportunistas atribuibles a la infección por HIV, clasificados como A, B o C (Tabla 1).

La estadificación del CDC registra al paciente de manera progresiva con la disminución de CD4 o progresión de síntomas, pero no regresa a estadios evolutivos más favorables en caso de que los parámetros mejoran en respuesta al tratamiento antirretroviral (Ej. un paciente con resolución de una enfermedad marcadora y aumento de CD4 de 120 a 540/mm³, continúa clasificándose como categoría C).

Efectos del tratamiento específico

La infección por HIV no ofrece por el momento tratamientos curativos. Sin embargo, la historia natural de la infección ofrece posibilidades de prevenir el progreso a la fase de sida y también la posibilidad de revertir el estado de inmunodepresión a través del uso de medicamentos que permiten inhibir la replicación viral. Debe recordarse que la terapia antirretroviral moderna, pese a ser efectiva al punto de llevar la carga viral a niveles por debajo del límite de detección, no erradica al virus de los reservorios celulares (16).

El impacto de los medicamentos con actividad antirretroviral sobre la infección por HIV se basa en la acción de estas drogas sobre el ciclo de replicación viral, el cual lleva a una brusca interrupción del ciclo de infección de nuevas células por partículas virales eliminadas por células previamente infectadas.

La interrupción del ciclo biológico se puede realizar con las drogas actualmente disponibles, en 3 sitios del ciclo de replicación:

1. Inhibición de la enzima transcriptasa inversa; mecanismo utilizado por los inhibidores nucleósidos, nucleótidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa (Ej. AZT, 3TC, abacavir, nevirapina, efavirenz).
2. Inhibición de la proteasa; estas drogas afectan la fase de ensamblaje final y liberación de la partícula viral hacia el medio extracelular (Ej. saquinavir, indinavir, lopinavir).
3. Inhibición de la fusión; se previene el ingreso de las partículas virales infectantes a células susceptibles (Ej. enfuvirtide).

Al alterar la maquinaria de replicación viral, se desencadena una serie de efectos que van más allá de la caída de la carga viral plasmática y que redundan en los beneficios clínicos de la terapia

antirretroviral. El efecto más directo de la caída en la producción viral es una interrupción en la destrucción de linfocitos T CD4+. Otros fenómenos inmunológicos que se observan son la reversión de la susceptibilidad aumentada de linfocitos B a la apoptosis(muerte celular programada), mejoría en la función de las células *Natural Killer* y la interrupción del estado de activación inmunológica que a su vez favorece la replicación viral.

El efecto sobre el recuento de linfocitos T CD4+ se puede entender con mayor facilidad comparando el proceso con una piscina, cuyo nivel de agua se mantiene estable a pesar de tener el desagote abierto, siempre que se mantenga la canilla de alimentación abierta con un caudal equivalente. En esta descripción, el nivel de CD4 (agua) comienza a disminuir cuando la canilla (producción de nuevas células) sufre de agotamiento, más allá del tamaño del desagote (carga viral en plasma) que puede aumentar. Este daño sobre el sistema inmunológico es reversible a través del uso de la medicación antirretroviral, mediante la recuperación en los niveles de linfocitos T CD4+ y de la reversión de la activación inmunológica causada por la presencia viral.

Síndrome de reconstitución inmunológica.

La reconstitución funcional del sistema inmunológico capacita al huésped para confrontar con

agentes patógenos frente a los cuales en muchos casos había perdido capacidad de respuesta. Esto resulta en claros beneficios clínicos, pero también expone al huésped a la acción de respuestas hiperactivas que redundan en daños clínicos, tal como ha sido descrito en otras patologías como tuberculosis.

Poco después de iniciado el uso de las terapias antirretrovirales de alta eficiencia se describió un síndrome llamado de reconstitución inmunológica, caracterizado por el agravamiento de los síntomas en pacientes con enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium*. Este síndrome, más frecuente en pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 100 células/mL al iniciar el tratamiento antiviral, puede desencadenarse luego de pocos días, pero más frecuentemente entre 2 a 8 semanas luego del inicio de esta terapia. Si bien las micobacterias se asocian más frecuentemente a este síndrome, diversos agentes pueden desencadenarlo, con una severidad que puede llegar a ser fatal (17).

El síndrome de reconstitución inmunológica ha llevado a considerar diferir el inicio del tratamiento antirretroviral en 2 á 4 semanas en pacientes con infecciones oportunistas activas, con el objetivo de controlar a estos patógenos con tratamientos específicos (en los casos que estos existan) para prevenir la respuesta inflamatoria que podría desencadenar el inicio del tratamiento antirretroviral y la consecuente recuperación funcional del sistema inmune.

Referencias

1. Sousa AE, Carneiro J, Meier-Schellersheim M, Grossman Z, Victorino RM. CD4 T cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. *J Immunol* 2002 Sep; 169(6): 3400-6.
2. Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, Shelhamer JH, Baird BF, Travis W, Suffredini AF, Deyton L, Kovacs JA, Falloon J. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med*. 1989 Aug; 111(3): 223-31.
3. Quillent C, Oberlin E, Braun J, Rousset D, Gonzalez-Canali G, Métais P, Montagnier L, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Beretta A. HIV-1-resistance phenotype conferred by combination of two separate inherited mutations of CCR5 gene. *Lancet* 1998 Jan; 351(9095): 14-8
4. Tang J, Kaslow R. The impact of host genetics on HIV infection and disease progression in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003, 17(Suppl 1): S51-S60.
5. Nolan D; Gaudieri S ; John M; Malal S: Impact of Host Genetics on HIV Disease Progression and Treatment: New Conflicts on an Ancient Battleground. *AIDS* 2004 18(9): 1231-1240.
6. Guerin S, Meyer L, Theodorou I, Boufassa F, Magierowska M, Goujard C, et al. CCR5 delta32 deletion and response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2000, 14: 2788-2790.
7. Valdez H, Purvis SF, Lederman MM, Fillingame M, Zimmerman PA. Association of the CCR5delta32 mutation with improved response to antiretroviral therapy. *JAMA* 1999, 282:734.
8. O'Brien TR, McDermott DH, Ioannidis JP, Carrington M, Murphy PM, Havlir DV, Richman DD. Effect of chemokine receptor gene polymorphisms on the response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14: 821-826.
9. Quarleri J: ¿La senescencia del sistema immune se acelera ante la infección por HIV-1? Actualizaciones en sida 2006; 14 (52): 47-54.
10. Butt A; Dascomb K; Karen B; Desalvo K et al: Human Immunodeficiency Virus Infection in Elderly Patients. *South Med J* 2001; 94(4): 397-400.
11. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS, Bell DM. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med*. 1997 Nov; 337(21): 1485-90.
12. Pedraza MA, del Romero J, Roldán F, García S, Ayerbe MC, Noriega AR, Alcamí J. Heterosexual transmission of HIV-1 is associated with high plasma viral load levels and a positive viral isolation in the infected partner. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 Jun; 21(2):120-5.
13. Fideli US , Allen SA, Musonda R, Trask S, Hahn BH, Weiss H, Mulenga J, Kasolo F, Vermund SH, Aldrovandi GM. Virologic and immunologic determinants of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001 Jul; 17(10): 901-10.
14. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, Whitehouse J, Moye J, Reichelderfer P, Harris DR, Fowler MG, Mathieson BJ, Nemo GJ. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med*. 1999 Aug; 341(6): 385-93.
15. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, Farthing C, Ho DD. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol*. 1994 Jul; 68(7): 4650-5.
16. Chun T-W, Nickle DC, Justement JS, et al. HIV-infected individuals receiving effective antiviral therapy for extended periods of time continually replenish their viral reservoir. *J Clin Invest*. 2005; 115: 3250-3255.
17. Battegay M, Nuesch R, Hirschel B, Kaufmann GR. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis*. 2006 May; 6: 280-7.