



Revisión de Tema: Patogénesis del VIH/SIDA.



Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-
2741

Recibido:
Aceptado:

Ricardo Boza Cordero¹

¹Especialista en Infectología, Profesor Catedrático Emérito, Universidad de Costa Rica.

RESUMEN

La pandemia de VIH/sida se inició en Estados Unidos en 1981. Desde entonces se ha avanzado mucho en la comprensión de su origen así como en su patogénesis, epidemiología, diagnóstico y tratamiento. Desde la descripción de los primeros pacientes, se hizo énfasis en la afectación del sistema inmune, por lo que se denominó “una nueva inmunodeficiencia adquirida”. Los linfocitos TCD4+ o T cooperadores son el blanco principal de este retrovirus por lo que la disfunción inducida compromete a toda la red de regulación inmunológica, tanto a nivel celular como de citoquinas, ya que estas células tienen un papel central en la respuesta inmune tanto innata como adquirida. La comprensión de la inmunopatogénesis del VIH/sida es fundamental en el análisis de las manifestaciones clínicas, en el diagnóstico y el tratamiento de esta nueva entidad clínica. En esta revisión se analiza someramente la red de regulación inmunológica fisiológica, algunas características del VIH, su transmisión, el ciclo de vida, la evolución de la infección/enfermedad, su correlación clínico-inmunológica, su historia natural y la importancia de la inflamación crónica en la aparición de algunos trastornos asociados al VIH/sida.

PALABRAS CLAVE

VIH. SIDA. Patogénesis. Inmunodeficiencia.

ABSTRACT

In 1981 a new syndrome appeared in human populations in the United States characterized by a deficiency in the immune system. Patients presented with unusual infections and cancer and a new acquired immune deficiency was postulated. A great progress has been made in the last years about its epidemiology, pathogenesis and treatment. Comprehension about the pathogenic course of this disorder is basic for the clinical and treatment understanding of HIV/AIDS. In this review we analyzed the normal immune response, general characteristics of HIV, its life cycle, its evolution and natural history and chronic inflammation associated disorders.

KEY WORDS

HIV. SIDA. Pathogenesis. Immune deficiency.

INTRODUCCIÓN

El VIH/sida es una pandemia cuyos primeros pacientes fueron diagnosticados en 1981 en Estados Unidos, en las ciudades de San Francisco, Los Ángeles y Nueva York.⁽¹⁾



En el 2016 se estimaba que 36.9 millones de personas vivían con VIH en el mundo, principalmente en África subsahariana y Asia. Desde el inicio de la pandemia, aproximadamente 78 millones de personas se han infectado con VIH y han fallecido unos 41 millones de individuos; 17.1 millones de personas desconocen su diagnóstico y 22 millones no tienen acceso al tratamiento antirretroviral (TARV).⁽²⁾

El TARV ha sido un gran avance en la lucha contra esta pandemia. Se ha incrementado 84% la disponibilidad de esta terapia en el mundo, lo que aunado a los programas de prevención y de acceso a su diagnóstico, han permitido una reducción de 35% de nuevas infecciones desde el 2000, una disminución del 42% de las muertes desde el 2004 y un descenso en 58% de nuevas infecciones en niños. En el mundo, para el 2015, 15.8 millones de pacientes recibían TARV.⁽²⁾

Mucho se ha avanzado, desde su aparición en 1981 en la comprensión de los fenómenos inmunopatogénicos que rodean al VIH/sida, con el fin de obtener una cura y una vacuna efectiva, aun cuando queda mucho trecho por recorrer.

En el siguiente trabajo, se hace un resumen de algunos conceptos sobre la patogénesis de esta entidad.

Red de regulación inmunológica⁽³⁾

Desde la descripción de los primeros casos de VIH/sida en los años 80, se observaron alteraciones en la respuesta inmune que constituyeron el distintivo de esta entidad clínica.

Así se comprobó en esos pacientes, linfopenia de linfocitos T cooperadores, aumento de los linfocitos T citotóxicos e hipergamaglobulinemia, anergia cutánea a diversos antígenos, ausencia de una respuesta proliferativa de los linfocitos, función normal de los neutrófilos y del complemento, además de la presencia de enfermedades oportunistas frecuentes en personas con anomalías en la inmunidad como en trasplantados renales o con cáncer, por lo que se denominó inicialmente como “una nueva inmunodeficiencia adquirida o una manifestación inicial de una disfunción inmune”.^(4,5)

El sistema inmunológico de los vertebrados es un conglomerado de células y moléculas (citoqui-

nas) que cooperan estrechamente con el fin de protegernos de agentes infecciosos y de células tumorales, así como para proveernos de un sistema de vigilancia con el fin de monitorear la integridad tisular.

De manera resumida podemos decir que sus funciones son el reconocimiento de sustancias y organismos extraños (no propios) que han ingresado a través de la piel o de las membranas mucosas (tractos respiratorio, gastrointestinal o genital) así como de su eliminación por medio de células y moléculas que actúan de forma ordenada con el fin de neutralizar sus posibles efectos deletéreos. Así, la función principal del sistema inmune es el reconocimiento de lo *propio de lo no-propio* o extraño. De la misma forma, el sistema inmune mantiene una vigilancia o memoria sobre las sustancias y microorganismos extraños, de tal forma que en un nuevo encuentro con ellos, pueda reconocerlos rápida y eficientemente. Esto se denomina memoria del sistema adaptativo inmunológico.

Las barreras físicas y diversas sustancias ahí presentes (piel, membranas mucosas, ácidos grasos, moco, pH ácido, flora bacteriana normal) son el primer mecanismo de defensa que encuentran los microorganismos al querer penetrar al ser humano. Si los microorganismos las logran penetrar, el **sistema inmune innato** entra en acción con enzimas bactericidas, los linfocitos NK, el sistema de complemento y otras sustancias y la fagocitosis por medio de los fagocitos profesionales como los neutrófilos y los macrófagos.

Existe una cooperación íntima entre este sistema y el **adaptativo o adquirido**; este último posee la característica de especificidad de acción contra el agente infeccioso. Este a diferencia del **innato**, actúa de manera más tardía. El innato es inmediato, el adaptativo es tardío pero más específico, se diseña para cada agente infeccioso por medio de células y gran diversidad de moléculas que le dan forma y amplifican la respuesta.

No obstante, en los últimos años se ha demostrado que el sistema innato en algunas ocasiones puede tener gran capacidad adaptativa y muchas de las acciones del sistema adaptativo son dirigidas por células y moléculas del sistema innato.



La relación entre ambos sistemas se da por señales químicas, por receptores y por células, principalmente las dendríticas.

Existen dos tipos de **inmunidad adaptativa**. La **inmunidad humoral** que está relacionada principalmente con los **anticuerpos** producidos por las células plasmáticas, cuyas funciones básicas son unirse al complemento con el fin de lisar células por medio de la vía clásica, opsonizar antígenos o microorganismos para facilitar la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos (opsonización), unirse a antígenos o agentes patógenos con el fin de neutralizar su acción en los tejidos y apoyar la acción citotóxica de las células NK y de linfocitos TCD8+ por medio de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos.

El término **inmunidad celular o mediada por células**, se utiliza para describir la habilidad de las células CD4+ de activar a los macrófagos, a los linfocitos CD8+ o T citotóxicos (Tc) y a los linfocitos B y de los Tc de destruir células infectadas o tumorales.

Ambos tipos de inmunidad no son excluyentes, más bien funcionan de una forma sinérgica contra los microorganismos y antígenos. No obstante, estos van a inducir una respuesta predominante de uno u otro tipo (humoral o celular), dependiendo de sus características moleculares, lo que se establece desde la respuesta innata inicial y la producción concomitante de citoquinas específicas.

Células del sistema inmunológico

Las **células dendríticas (CD)**⁽⁶⁾ (Fig. 2) juegan un papel fundamental en la respuesta inmune tanto innata como adaptativa. Son las principales células presentadoras de antígenos junto con los macrófagos, por su capacidad de capturar, procesar y presentar antígenos de forma óptima a los linfocitos T así como también son capaces de activar linfocitos B, células NK, macrófagos y eosinófilos.

Las CD tienen una morfología característica por la presencia de numerosos procesos membranosos que toman la forma de dendritas semejantes a las neuronas.

Están presentes en tejidos linfoides y no linfoides así como en la sangre periférica.

Son abundantes en la piel, la faringe, el sistema respiratorio y gastrointestinal y se caracterizan porque extienden sus prolongaciones entre las estrechas uniones de las células epiteliales sin alterar la función de los epitelios y mucosas.

Se pueden diferenciar dos tipos en sangre periférica: CD mieloide y CD plasmocitoide. Ambos tipos son capaces de producir gran variedad de citoquinas importantes en la respuesta inmune. Son escasas en sangre periférica (solo 10 células/ μ L) por lo que su estudio inicial fue difícil.

Estas células residen fundamentalmente en los tejidos y después de fagocitar antígenos o microorganismos sufren un proceso de maduración pasando de ser una célula fagocítica a una cuya función primordial es la presentación de antígenos a las células T y B en los nódulos linfáticos. Las CD exhiben una gran plasticidad de funciones.

Constituyen la principal fuente de interferón I (IFN I), básico en la defensa contra infecciones virales, poseen en su superficie diversos receptores "Toll-like", importantes en la relación entre inmunidad innata y adquirida; cuando son expuestos a virus viables, inician respuestas de memoria, inducen la expansión y diferenciación de linfocitos B de memoria hacia células plasmáticas, estimulan a los linfocitos T de una manera más potente que los macrófagos o los linfocitos B. Una CD puede interactuar hasta con 500 linfocitos B en una hora. Activan a linfocitos CD4+ y CD8+ por medio de antígenos y los CMH clase II y clase I

Los macrófagos se originan de los promielocitos en la médula ósea y posterior a la maduración de los monocitos en la circulación se asientan en los tejidos con diversos nombres: células de Kupffer en el hígado, histiocitos en el tejido conectivo, macrófagos alveolares, macrófagos pleurales, osteoclastos, células mesangiales en el glomérulo, células gigantes multinucleadas, macrófagos de la membrana basal de los vasos sanguíneos, entre otros. Son fagocitos profesionales pero a diferencia de los neutrófilos, tienen una larga vida.

Son relativamente abundantes en la mayoría de los tejidos y funcionan como fagocitos centinelas contra antígenos extraños por medio de receptores especializados en la membrana celular. Po-



seen gran importancia en la iniciación de la respuesta inmune.

Una vez que fagocitan antígenos, microorganismos o virus, los digieren y los presentan, en la forma de péptidos (determinantes antigénicos) en su membrana unido al CMH clase 2, a los linfocitos T CD4+ o Th, principalmente.

De igual forma, una vez activados secretan citoquinas e interleucinas (IL) que activan otras células y amplifican la respuesta inmune, aumentan la permeabilidad capilar y permiten la llegada de macromoléculas y células inflamatorias (neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, etc) incrementando así el proceso inflamatorio (dolor, calor, rubor, edema).

Los linfocitos son células que miden entre 7-12 μm (los eritrocitos miden aproximadamente 7 μm) con núcleo azurófilo prominente. Se derivan de un progenitor común, de una célula madre hematopoyética. Los que maduran en el timo se denominan **linfocitos T** y los que lo hacen en la médula ósea, **linfocitos B**.

Estas células migran por la circulación hacia los tejidos linfoides como el bazo, los nódulos linfáticos, amígdalas, al tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT en inglés) y al tejido linfoide asociado al intestino (GALT en inglés), estos últimos de gran relevancia en la patogénesis de la infección por VIH.

Diariamente se producen unas 10^9 células; los linfocitos representan entre 20 y 30% de los leucocitos. Son fundamentales en la respuesta inmune adaptativa. Muchos linfocitos tienen una larga vida y persisten como células de memoria.

Durante su maduración y diferenciación en el timo o en la médula ósea, los [linfocitos](#) exhiben en su superficie una serie de receptores que aparecen de modo secuencial conforme progresa su maduración y luego su diferenciación.

Se les denomina marcadores de *diferenciación* pues le dan a la [célula](#) linfocítica componentes [fenotípicos](#) únicos del estadio de diferenciación en que estén y son identificados por medio de anticuerpos monoclonales.

Para distinguir a los linfocitos que poseen una molécula en particular se escribe CD+ (*cluster of*

differentiation). Por ejemplo CD4+. Han sido identificados hasta ahora aproximadamente 370 CD

Las células dendríticas poseen CD1.

Los linfocitos T tienen en su superficie un receptor específico TCR o RCT (receptor de células T o CD3) que los diferencia de los linfocitos B (CD20).

El RCT a diferencia de los anticuerpos, no reconocen a los antígenos intactos, más bien reconocen antígenos (péptidos) que son procesados por las células y le son presentados unidos a los complejos mayores de histocompatibilidad (CMH).

Estos receptores son básicos para el reconocimiento de antígenos propios y extraños.

Una de las características de los linfocitos es su capacidad de expansión clonal o sea, una vez que han generado los receptores contra antígenos específicos, rápidamente se dividen amplificando de esa manera la respuesta a un determinado agente patógeno en un lapso de 5-7 días. Asimismo, como se ha dicho, algunos de estos linfocitos con receptores específicos pueden persistir en el organismo por largos periodos de tiempo (células de memoria), permitiendo una rápida respuesta ante un reencuentro con ese mismo antígeno.

Las funciones efectoras se llevan a cabo directamente por las células o por intermedio de citoquinas o anticuerpos (producidos estos por las células plasmáticas o sea, las células efectoras de los linfocitos B).

Los linfocitos T pueden subdividirse en tres subgrupos (Fig.3): **linfocitos T cooperadores (Th de helper en inglés o CD4+)**, **linfocitos T citotóxicos (Tc o CD8+)** y **linfocitos T reguladores (Treg)**, cuyas funciones principales son en forma muy resumida, cooperar con los linfocitos B para la síntesis de anticuerpos, asisten o activan a los Tc y a los macrófagos (**Th**), ayudan a la destrucción de células tumorales o infectadas por virus o microorganismos (**Tc**) y vigilan las funciones de otras células (**Treg**).

Los linfocitos Tc reconocen péptidos unidos al CMH clase 1, estos últimos presentes en prácticamente todas las células nucleadas, en cambio los Th y Treg reconocen antígenos unidos a CMH clase 2, mostrados en las denominadas células presentadoras de antígenos, como son las



células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B.

Los linfocitos T cooperadores o Th o CD4+ son el centro de la respuesta inmune humoral y celular, son los directores de la orquesta.

Se dividen en subgrupos de acuerdo al estímulo antigénico mediado por citoquinas que reciban al inicio, como se estableció anteriormente.

Th1. Secretan citoquinas que coordinan las respuestas hacia infecciones intracelulares o células tumorales, al activar macrófagos y asistir a la expansión de linfocitos Tc, por medio de la secreción de grandes cantidades de IFN γ . Los macrófagos infectados a su vez presentan péptidos unidos a CMH clase 2 al Th1 en un círculo efector de gran importancia en la respuesta inmune. De igual forma, los macrófagos infectados y estimulados secretan IFN γ , FNT, IL-12 e IL-2 que estimulan a su vez la expansión clonal de Th1 y Tc respectivamente.

Th2. Por su habilidad de producir IL-4, IL-5 e IL-13 cuyas funciones principales son ayudar a la proliferación y maduración de linfocitos B, estas células están adaptadas para la defensa contra infecciones fundamentalmente extracelulares por medio de la producción de anticuerpos específicos. Por su producción de IL-4 e IL-5, media también en la respuesta a infestaciones por parásitos extracelulares grandes, con la IgE, eosinófilos y mastocitos como efectores de esta respuesta.

Th17 este subgrupo se localiza preferentemente en la piel y en la interfase de las mucosas donde se interrelaciona con células endoteliales y epiteliales. Tiene correceptores CCR5 y CCR6 y secretan citoquinas proinflamatorias IL-17, factor de necrosis tumoral α (FNT α), IL-1, IL-2, IL-21 e IL-22 que contribuyen en la defensa contra infecciones por microorganismos extracelulares, además promueven el reclutamiento de neutrófilos y células mieloides, así como están involucrados en los procesos de regeneración epitelial.

Tfh este grupo de células fueron recientemente identificadas. Cooperan con los linfocitos B pero su función principal es la de formación y mantenimiento de los centros germinales de los órganos linfoides secundarios.

Treg durante muchos años se debatió sobre la existencia de un tipo específico de linfocitos T supresores. En una época recayó esta función en un grupo de linfocitos TCD8+, no obstante en los últimos años lo que se ha establecido es que la función supresora en la respuesta inmune está dada por un subgrupo de linfocitos CD4+ (CD4+CD20+Foxp3) principalmente, denominándose función reguladora negativa, fundamental en la supresión de la autoinmunidad, en el rechazo de injertos y en la respuesta alérgica entre otras funciones.

No obstante se han identificado subgrupos de linfocitos CD8+ con esta función.

En general en la respuesta inmune pueden encontrarse diversas células en ocasiones con función supresora con el fin de mantener la homeostasis. Esta función puede estar mediada por contacto entre las células o por la secreción de citoquinas.

Linfocitos TCD8+ o Tc

Denominados también células citotóxicas T restringidas al CMH clase 1; representan la otra arma de la inmunidad mediada por células y son de estratégica importancia en la destrucción de células infectadas por virus y contribuyen a los mecanismos de vigilancia sobre las células tumorales. Asimismo, ejercen efectos citotóxicos sobre bacterias, hongos y parásitos intra y extracelulares, ya sea directamente o mediados por anticuerpos.

Una vez activada por el complejo antígeno CMH clase 1, la muerte celular se lleva a cabo por dos mecanismos fundamentales pero no excluyentes, la activación de la vía de Fas/Fas ligando, una proteína de membrana de 40KDa con un dominio intracitoplasmático así como del sistema de gránulos perforina/granzima; ambos culminan con la activación de un grupo de proteasas celulares llamadas caspasas que coordinan la muerte de la célula infectada o tumoral por medio de la apoptosis. Los Th tienen efecto estimulante sobre Tc por medio de citoquinas.

Los linfocitos pueden ser identificados en la sangre periférica por la técnica de la citometría de flujo usando anticuerpos monoclonales.



Normalmente la relación CD4+/CD8+ es de 2:1 o > 1 y los conteos normales de CD4+ son aproximados a las 700 células/mm³ y los de CD8+ a las 350 células/mm³. En ocasiones los conteos se reportan como porcentajes de los leucocitos (7)

El porcentaje normal de linfocitos CD4+ es de 15%. Se considera actualmente que el porcentaje de CD4+ es de utilidad para el seguimiento clínico en niños y si los conteos absolutos son mayores de 200 células/mm³. Pero en general, los conteos absolutos son los más utilizados a pesar de su variabilidad ante diferentes factores como la hora del día, el estrés y otras infecciones.

En la evolución del VIH/sida son importantes los cambios ya sea en el porcentaje o el número absoluto de los linfocitos CD4+. Así una disminución entre dos determinaciones del 30% del número absoluto o de 3% del porcentaje es significativo. De igual forma, una adecuada respuesta al tratamiento se define como un incremento entre 50 y 150 células por año.

Con el TARV usualmente los conteos de Th o CD4+ se incrementan a partir de los primeros seis meses, no obstante puede ocurrir una adecuada respuesta virológica con una baja respuesta de CD4+, lo que se denomina respuesta discordante la cual puede deberse a un bajo conteo de Th al inicio de la terapia y a la edad (adulto mayor).

Debe resaltarse que en los procesos inmunológicos, además de las células descritas tiene gran importancia las **citoquinas, las interleucinas y las quimioquinas**, ya que estas sustancias tienen un efecto estimulante, de maduración, de regulación y de ampliación de la respuesta sobre las células de estirpe inmunitaria así como de coordinar su movimiento dentro de los tejidos donde se necesitan.

Estas funciones de las células inmunológicas y las citoquinas se llevan a cabo principalmente en el tejido linfóide.

El virus.⁽⁸⁻¹¹⁾

Los virus son los agentes infecciosos con material genético más pequeños que existen. Miden entre 20 y 300nm y pueden dividirse en aquellos que poseen ARN o ADN.

Los virus ARN utilizan la maquinaria enzimática celular para sintetizar sus propias proteínas.

Los virus ADN integran ese ácido nucleico al genoma de la célula parasitada y desde ahí dirigen la síntesis de los productos necesarios para la formación de nuevos viriones o virus infectantes.

Los retrovirus son virus ARN con un equipo enzimático (la transcriptasa reversa, la integrasa, la proteasa y la ribonucleasa) en su nucleocápside que les permiten transformar su ARN en ADN y así integrarse al ADN de la célula huésped.

Son conocidos como agentes patógenos para animales desde los inicios del siglo XX cuando el Dr. Peyton Rous en 1912 logró demostrar que un sarcoma de los pollos era producido por un “agente filtrable”.

A este agente se le denominó posteriormente VSR o virus del sarcoma de Rous.

En los años 60, Baltimore et al estudiaron la enzima transcriptasa reversa característica de estos virus como un elemento crucial en la oncogénesis viral.

En los años 70, el virus de la leucemia de felinos fue analizado y se concluyó que eran dos virus diferentes, el virus de la leucemia propiamente dicho y el de la inmunodeficiencia de felinos, que produce cuadros clínicos similares al sida.

La familia Retroviridae se divide en varios géneros importantes para la medicina animal y humana.⁽¹⁾

Al género lentivirus pertenecen varios virus de gran interés médico, dentro de los que están los virus de la inmunodeficiencia humana o VIH 1-2 y el virus de la inmunodeficiencia de simios o VIS.

Los lentivirus poseen varias características similares: producen infecciones con periodos largos de latencia, infectan células del sistema inmune, son neurotrópicos, no son oncogénicos y afectan el sistema hematopoyético entre otras. (Fig.6)

Los HTLV (Human T cell-lymphotropic virus) o VLTH (virus linfotrópicos de células T Humanas) (deltaretrovirus) fueron considerados en los inicios de la pandemia de sida en los años 80 como los posibles agentes causantes de esta enfermedad.



dad, lo que posteriormente fue descartado. Han sido identificados cuatro tipos de estos virus^(12,13)

El VLTH-1 fue descubierto en 1980 y se estima que de 15 a 20 millones de personas están infectadas en el mundo. Es endémico en Japón, islas del Pacífico, África Central, el Caribe y Sur América. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, no obstante aproximadamente 3% de las personas pueden desarrollar linfoma/leucemia de células T de adultos y otro 3% pueden padecer paraparesis espástica tropical.

El VLTH-2 fue descubierto en 1982, globalmente en unas 3 millones de personas se puede demostrar seropositividad, principalmente en adictos a drogas intravenosas; la mayoría de las infecciones son asintomáticas y raramente se ha asociado a síndromes neurológicos subagudos, como paraparesis, neuropatías y trastornos de la vejiga urinaria.

Los tipos 3 y 4 fueron recientemente aislados en algunas personas en Camerún, pero han sido poco estudiados.

El VIH se originó como una zoonosis del VIS, probablemente a principios del siglo XX en África y como consecuencia de la caza para alimentación de simios y monos por parte de habitantes de esas zonas. El VIH-1 a partir de simios como chimpancés y gorilas provenientes de África Central y el VIH-2 desde los monos verdes y tiznados originarios de África Occidental. Su posterior diseminación fue multifactorial, por fenómenos sociopolíticos, económicos y médicos.⁽¹⁾

VIH-1 y VIH-2 (fig.7) son similares al observarlos al microscopio electrónico. Miden aproximadamente 100 nm de diámetro y tienen forma esférica.

Poseen una envoltura de lípidos derivados de la célula del hospedero y de glicoproteínas virales, como la gp120 y la gp41, derivadas de la gp160, la cual es cortada en el aparato de Golgi celular dando origen a la gp120, localizada en la parte externa de la envoltura y la gp41 una proteína transmembrana, ambas en forma de espículas que tienen gran importancia en su ciclo de vida. La región central de la gp41 se une a la gp120.

Los virus infecciosos o viriones tienen tres proteínas estructurales: matriz (MA p17), la capa

más externa junto a la envoltura, cápside (CA p24) forma el core o centro cónico que envuelve al ARN y la nucleocápside (NC p7) que interactúa con el ARN dentro de la cápside. Estas proteínas se originan por la acción de la proteasa viral sobre la p55 codificada por el gen *gag*. Dentro de la cápside se localizan dos filamentos de ARN así como la transcriptasa reversa, una integrasa, una proteasa y una ribonucleasa virales. El genoma viral (Fig.8) posee genes estructurales y accesorios. Estos últimos muy importantes en la patogenicidad y virulencia.

Genes estructurales

gag: grupo antigénico. Codifica para proteínas de la nucleocápside (Gag).

pol: codifica para la transcriptasa reversa, ARNasa, proteasa, integrasa (Pol).

env: codifica para las proteínas de la envoltura viral, gp 120 y gp41 o transmembrana.

tat: acelerador de la transcripción reversa.

rev: regula la expresión viral, el transporte de ARN del núcleo al citoplasma y la unión de secuencias del ARN viral.

Genes accesorios

nef: factor “negativo” regula a la baja los CD4+ y los complejos mayores de histocompatibilidad o CMH-I, se une a las quinasas celulares, esencial para la inducción de la enfermedad *in vivo*. Activa las células T

vpu: proteína viral desconocida, regula a la baja los CD4+ y CMH clase I: promueve la liberación viral.

vif: factor de infectividad viral, facilita la maduración del virión

vpr: proteína viral reguladora, detiene la proliferación celular

vpx: proteína viral X solo en VIH-2.

Una de las características principales del VIH-1 es su diversidad genética, dada por su alta replicación, la tendencia a errores en la transcripción



reversa y a la gran cantidad de personas infectadas, lo que produce altas tasas de mutaciones.

Variaciones en el gen *env* permite su clasificación en géneros, grupos y subtipos.

Así el VIH-1 difiere en más del 50% del VIH-2, los grupos varían en aproximadamente 30% y los subtipos divergen entre 10-20%.

El VIH-1 se divide en cuatro grupos, **M N O P**, y representan probablemente cuatro eventos separados de transmisión desde chimpancés (**M N O**) y gorilas (**P**) a cazadores y destazadores de estos simios, los que han sido utilizados para consumo humano, evento que aconteció hace más de 100 años en Camerún, según estudios recientes.⁽¹⁾

Aproximadamente 98% de las infecciones en el mundo son producidas por el grupo M.

Los otros grupos son ocasionalmente diagnosticados en África Occidental.

Del **grupo M** se han identificado nueve subtipos, **A-D, F G H, J y K**.

El **subtipo C** predomina en África y la India y corresponde al 48% de todos los casos en el mundo. El **subtipo B** es el preponderante en Europa, América y Australia.

Cada día son más frecuentes los subtipos recombinantes. La recombinación viral ocurre principalmente después de coinfecciones o superinfecciones celulares por dos o más virus antes de la fase de infección crónica.

El VIH-2 está restringido a áreas circunscritas de África Occidental y es menos patógeno y virulento que el VIH-1 por varias razones entre las que están la presencia de cargas virales bajas en sangre y fluidos genitales, la replicación es baja en células infectadas, es poco citopatogénico, provoca una reducida activación inmune, no es un inductor importante de la apoptosis, los anticuerpos neutralizantes que induce son más efectivos, desestimula la activación de CCR5 y la activación de la función CD8+ es mayor.

Ciclo de vida

Diariamente se producen cerca de 10.3×10^9 viriones; el tiempo de generación de un virus medi-

do desde su liberación de una célula infectada hasta generar nuevos virus en otra célula, es de 2.6 días.

El ciclo de vida del VIH se ha estimado en 1.2 días y el número de CD4+ infectados durante la etapa crónica de la enfermedad se ha calculado en 10^8 células. Un CD4+ infectado puede generar 500 viriones. La vida media de los viriones en el plasma es de 0.3 días.

Durante la fase crónica de la enfermedad, en los ganglios linfáticos, 40% de los linfocitos CD4+ están infectados, 99% en forma latente y 1% activa. Diariamente son destruidos 10^8 linfocitos o sea 1% de los linfocitos totales.

Inicialmente la sustitución de linfocitos es adecuada, pero con la evolución de la infección, la producción de diversas proteínas virales, de citoquinas, la lisis, la apoptosis, la atrofia de los tejidos linfáticos entre otros mecanismos, lleva a la depleción marcada de los linfocitos CD4+ característico de esta infección.

El ciclo de vida del VIH se puede dividir de manera didáctica en dos fases. Los eventos iniciales que incluyen la unión del virus a la membrana de las células permisivas, la entrada al citoplasma, la transcripción reversa, la entrada al núcleo y la integración al genoma celular.

La segunda fase comprende la síntesis de parte de la célula infectada de proteínas virales y la formación de nuevos viriones.

El gen *env* codifica para la glicoproteína gp 160, la cual es "cortada" y se expresa en la envoltura del virión maduro como gp120 y gp41.

La molécula CD4+, principal receptor para el VIH, tiene como funciones estabilizar la interacción entre los receptores de los linfocitos T y el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH-II) de las células presentadoras de antígenos.

La infección se inicia con la unión de la proteína gp 120 de la envoltura del virus, a la molécula CD4 localizada en la superficie de CD, linfocitos, macrófagos, astrocitos y otras células permisivas. Esta unión es necesaria pero no suficiente para la entrada del virus a la célula.



La unión de gp120 al CD4 induce cambios conformacionales en la gp41, lo que permite su unión a los correceptores ya sea CCR5 o CXCR4. Esta unión provoca que la envoltura del virus esté más cerca de la superficie celular y de esta forma la unión de gp41, denominado péptido de fusión, al sitio de fusión de la membrana celular se facilita, lo que habilita la entrada del virión a la célula.

El desensamblaje o desmontaje viral induce procesos de activación de los linfocitos, algunos mediados por la ciclofilina A la cual se une a la p24 de la cápside viral; si esto no se lleva a cabo, se desencadenan procesos de bloqueo a la entrada del virus, recordando que los linfocitos T activados son las células blanco principales del virus.

Coincidentemente, la ciclofilina es inhibida por la ciclosporina, un medicamento inhibidor de la activación de linfocitos T.

La transcripción reversa del ARN viral de filamento simple a ADN de doble filamento, está dada por la enzima transcriptasa reversa con la ayuda de una ribonucleasa viral y se lleva a cabo en el citoplasma, donde la concentración de nucleótidos es un factor limitante, por lo que sustancias como la hidroxurea, un inhibidor de la reductasa de ribonucleasa, fue usada por mucho tiempo como droga contra el VIH.

Es bien conocido desde hace muchos años que la transcripción reversa es un mecanismo en el que se producen muchos errores dados por duplicaciones, sustituciones, deleciones simples y complejas, saltos e inserciones de nucleótidos, errores que se han calculado en 10^5 por ciclo de replicación los que generan virus mutantes.

Muchos de estos mutantes y formas recombinantes, no continúan su ciclo o dan origen a virus no viables, otros en cambio producen cepas con poder infeccioso.

La integración al ADN celular del ADN viral de doble filamento que se forma durante la transcripción reversa (complejo de preintegración) se lleva a cabo por la integrasa viral y por proteínas codificadas por los genes *gag* y *vpr* virales, en un proceso altamente energético. A diferencia de otros retrovirus, en el VIH el proceso de integración se puede llevar a cabo en células en reposo, sin necesidad de la ruptura de la membrana nu-

clear durante la división celular. Por eso son fácilmente infectados monocitos y macrófagos, células que se mantienen esencialmente con escasa división.

ADN proviral se integra al genoma celular preferencialmente cerca de genes activados desde el inicio de la infección. La integración es por el resto de la vida de la célula.

ADN proviral no integrado puede persistir en la célula, lo que se constituye en un factor de persistencia de la infección y dificulta la curación.⁽¹⁴⁾

La síntesis de ARN viral nuevo se lleva a cabo de manera regulada usando proteínas de la célula hospedera. Esta síntesis de ARN y de proteínas virales se ve reforzada por diversos factores externos como coinfecciones, producción de citoquinas proinflamatorias y la activación celular así como por factores celulares inducibles (NF- κ B).

Diversas proteínas virales codificadas por los genes virales *gag*, *tat*, *rev* y *nef* facilitan la elongación del ARN viral así como la síntesis de proteínas virales estructurales en los ribosomas.

El corte de largas cadenas de proteínas es ejecutado por proteasas virales con la participación de proteínas codificadas por genes *gag* y *env*. El empaque o acople final del ARN viral se localiza en el citoplasma y la maduración, el ensamblaje final, se lleva a cabo en la membrana celular, con la salida del virión maduro por gemación.

Transmisión del VIH

Desde el inicio de la pandemia, se observó que la transmisión del VIH era muy similar a la del virus de la hepatitis B, es decir, por medio del contacto con la sangre o productos derivados de la sangre contaminada, por las relaciones sexuales, vertical, de la madre infectada a su producto (embarazo, perinatal y por leche materna) y por accidentes laborales por punciones accidentales con instrumentos médicos o por agujas contaminadas.

Actualmente las relaciones sexuales vaginales o anales son el principal mecanismo de transmisión del VIH, dado que la sangre y sus derivados son tamizados antes de su uso, la transferencia vertical de la madre infectada al producto ha disminuido su importancia mundial por el empleo de



protocolos efectivos para impedir su transmisión y los accidentes laborales son solo casos esporádicos en el mundo.

La transmisión depende de las propiedades biológicas del virus, su concentración en el líquido biológico expuesto, del tipo de relación sexual (anal más riesgosa), del empleo de protección durante el acto sexual y del grado de susceptibilidad del hospedero a nivel celular e inmunológico.

Las infecciones de transmisión sexual incrementan la posibilidad de la transmisión del VIH.

Estudios recientes han demostrado que la ausencia de la circuncisión es otro factor de riesgo para la transmisión del VIH, dadas las grandes cantidades de células dendríticas en el prepucio y a la alta frecuencia de infecciones en ese tejido en hombres no circuncidados.

Evolución de la Infección^(15,16)

Como se dijo anteriormente el principal mecanismo de transmisión del VIH es a través de las relaciones sexuales, sean estas vaginales o anales, por lo que tanto la región genital como la perianal se ven expuestas inicialmente al virus.

La vagina, el exocérnix y el prepucio están recubiertos por epitelio escamoso, cuyas uniones celulares son “semipermeables”, a diferencia del epitelio columnar que recubre el endocérnix y el recto, donde las uniones celulares son muy fuertes y no permiten la entrada fácil de agentes patógenos o moléculas grandes. Esta es una de las razones por las que el VIH puede ingresar de forma más sencilla por la vagina, independientemente de la presencia de lesiones mucosas.

La célula blanco por antonomasia en la infección por el VIH son los linfocitos **TCD4+** o **Th** aun cuando infecta otros tipos de células.

Los principales conductores de la infección por VIH en las mucosas tanto genitales como anales son los linfocitos CD4+, sin embargo los macrófagos y las CD también se ven involucrados.

La forma en que los virus alcanzan estas células (macrófagos y Th) es a través de las células dendríticas, cuyas extensiones penetran todos los epitelios y poseen receptores CD4+ y correceptores CCR5, además de lectinas y otras moléculas

que pueden ser también receptores virales, lo que hace posible que las CD sean los primeros leucocitos en ser infectados por esta vía.

Ha sido bien demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* el paso eficiente de virus de CD hacia CD4+ y también a macrófagos y entre linfocitos y macrófago.

Estas CD, entre ellas las denominadas células de Langerhans en el epitelio escamoso, son capaces de capturar eficientemente VIH por endocitosis. La presencia de ulceraciones y abrasiones de los epitelios, facilita la entrada de virus. Debemos recordar que las relaciones sexuales anales con frecuencia se asocian a pequeñas lesiones y abrasiones de las mucosas y del epitelio anal.

Una vez que los virus alcanzan las CD, CD4+ y macrófagos en las mucosas, se dividen eficientemente; aproximadamente 10 días después los viriones solos o dentro de las células alcanzan los ganglios linfáticos locales donde la infección se amplifica fuertemente y se produce la diseminación sistémica.

Las CD en los tejidos linfoides presentan los antígenos de VIH procesados a los linfocitos CD4+ y linfocitos B vírgenes (*naive*) iniciándose así la respuesta inmune adaptativa a la infección. Los macrófagos infectados, por su parte, también presentan los antígenos virales a los linfocitos B, con la formación consecuente de anticuerpos específicos.

Las CD también activan las células NK a través de la secreción de IL-12, IL-15 e IL-18.

CD plasmocitoides infectadas producen grandes cantidades de interferón tipo I así como FNT (factor de necrosis tumoral), los que además de inhibir la replicación viral, contribuyen a la proliferación de linfocitos CD8+. Pero las CD plasmocitoides también producen quimioquinas que atraen CD4+ al sitio de la infección, lo que permite la mayor diseminación de la infección viral.

Aproximadamente 30 días después de iniciada la infección viral, los linfocitos TCD8+ activados comienzan su función de tratar de controlar la replicación viral a través del efecto citolítico directo sobre linfocitos CD4+ infectados e indirectamente por citoquinas y otros factores solubles. No obstante el virus produce mutantes que escapan al control de la función de los CD8+.



Los linfocitos Th disminuyen en su número y su función por la lisis directa del virus, por la apoptosis celular inducida por Tc, la inmunosenescencia, la formación de anticuerpos anti CD4+, por un fenómeno interesante llamado “espectador”, es decir, los linfocitos se ven alterados no directamente sino por ser partícipes de este proceso infeccioso, por la destrucción de los órganos linfoides así como por la pérdida de la capacidad de la regeneración celular desde los primeros meses de la infección, lo que lleva al agotamiento de su número con lo que la función cooperadora se ve muy comprometida, característico de esta infección viral; asimismo, con el tiempo, debido a la constante exposición antigénica y a su repetida activación, las funciones proliferativas y efectoras de los linfocitos CD8+ se ven muy alteradas.

El VIH no se replica en los linfocitos B, pero desde el inicio de la infección, la alta carga viral y la producción de factores proinflamatorios alteran sus funciones en diferentes tejidos, incluyendo el intestino, lo que contribuye a la inadecuada respuesta de anticuerpos en esta infección, al inicio con una respuesta policlonal de inmunoglobulinas (hipergamaglobulinemia) y en estadios avanzados de la infección, aparece involución de los tejidos linfáticos con fibrosis lo que tiene como consecuencia la pérdida de las funciones de la respuesta inmune como un todo.

Esta disminución en número y en actividad de los Th tiene como consecuencia la pérdida de las funciones reguladoras y efectoras de estos linfocitos sobre macrófagos, células dendríticas, Tc, linfocitos B y en general en toda la red de regulación inmunológica, con la consecuente aparición de infecciones por gérmenes intracelulares (**Th1**) como *Mycobacterium tuberculosis*, virus del grupo Herpes, diversos hongos, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jiroveci*, salmonellosis recurrente; infecciones por microorganismos extracelulares (**Th2**) como neumococo, alteraciones en el funcionamiento de la pared intestinal(Th17), tumores asociados a virus como sarcoma de Kaposi (VHH8), carcinoma de cuello uterino y del canal anal(VPH), linfomas (VHH 8 y VEB).

Tejido linfoide intestinal ^(15,17-21)

El tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT en inglés) y específicamente el tejido linfoide asociado al intestino (GALT en inglés), constituyen la mayor parte del tejido linfoide del organis-

mo (placas de Peyer en colon y el correspondiente en intestino delgado, y el tejido linfoide en la lámina propia), por lo que es lógico suponer que se ve afectado durante la infección por el VIH.

Desde el inicio de la epidemia por el VIH, las manifestaciones gastrointestinales (principalmente diarrea) fueron de las más frecuentemente observadas, por lo que se acuñó el término de enteropatía asociada al VIH. Los primeros estudios demostraron alteraciones histopatológicas que se asociaron ya sea a patógenos comunes tanto parásitos como bacterias y virus y a desnutrición. No obstante en muchos pacientes no era posible demostrar estas causas, por lo que se postuló que el VIH mismo era el origen principal de la enteropatía. Esto llevó al estudio de dicho tejido linfoide como un sitio importante en la patogénesis del VIH.

La defensa contra patógenos intestinales y la tolerancia a antígenos de los alimentos son los principales papeles del tejido linfoide intestinal. Son varias las células que se encuentran en ese tejido linfoide: CD, linfocitos CD4+ o Th, CD8+ o Tc, linfocitos Th17 de gran importancia en la infección por VIH, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos.

VIH infecta desde el inicio, células dendríticas y linfocitos CD4+ de memoria, localizados principalmente en la lámina propia y en menor proporción en las placas de Peyer.

Estudios recientes han demostrado que un nuevo subgrupo de linfocitos CD4+, los Th17, predominantes en el tracto gastrointestinal, se ven particularmente afectados en su número y función. Estas células poseen correceptores CCR5 y secretan las citoquinas proinflamatorias IL-17, factor de necrosis tumoral α , IL-1, IL-2, IL-21 e IL-22 que contribuyen a la defensa contra bacterias, hongos y parásitos. Th 17 también están involucradas en la regeneración epitelial y en el reclutamiento de neutrófilos y células mieloides al tejido linfoide a través del factor estimulante de colonias de granulocitos.

Además de la inmunodeficiencia, la infección por VIH se caracteriza también, desde un inicio, por un incremento de la activación inmune tanto de la inmunidad innata como adaptativa, definida por incrementos de IL-6, PCR, cistatina C y dímero D, relacionada esta activación inmune al



propio virus o a proteínas derivadas de este actuando sobre Th/Tc, infecciones por otros virus, principalmente del grupo Herpes, pérdida de la función T reguladora, pérdida del potencial regenerativo de las células T, pérdida de la función de Th17, fibrosis irreversible del timo y del tejido linfoide asociado a mucosas y finalmente a un efecto directo del virus sobre TLR (Toll like receptors) de las CD que lleva a la producción de interferón alfa y otras citoquinas proinflamatorias; todo lo anterior induce desde etapas tempranas y de forma llamativa, durante toda la infección por VIH, un estado de inflamación crónica que se manifiesta en la mucosa intestinal, como una disfunción de la barrera (apoptosis aumentada, infiltración extensa de neutrófilos, disminución de la regeneración epitelial) lo que produce translocación bacteriana (paso de productos bacterianos, principalmente LPS, de la mucosa y el lumen intestinal a la circulación sistémica) que perpetúa este estado de inflamación crónica.

A pesar del TARV moderno, este estado inflamatorio crónico persiste y se ha relacionado con la aparición de enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, alteraciones del sistema nervioso central y diversos tipos de cáncer asimismo con el fenómeno conocido como inmunosenescencia o envejecimiento del sistema inmune.

Estas alteraciones en la red de regulación inmunológica son similares a las observadas durante el envejecimiento fisiológico. Este fenómeno constituye un reto para la medicina actual.

Recientemente se ha estado estudiando el papel del microbioma intestinal y de la dieta, en la patogénesis del VIH/sida, ya que el virus desde sus inicios disminuye la concentración de bacterias con propiedades antiinflamatorias. Se ha hipotetizado que esta alteración observada en pacientes VIH está relacionada con la inflamación crónica que se ha discutido anteriormente.

Papel de los linfocitos TCD8+ o Tc en la inflamación crónica (3, 23-25).

Por lo dicho hasta ahora, tanto los CD4+ (Th) como los CD8+ (Tc) tienen un papel fundamental en la red de regulación inmunológica y en la infección por VIH.

Th son infectados por el VIH y por lo tanto se alteran tanto su número como en su funcionamiento.

Los CD8+ o Tc se afectan durante todas las etapas de la infección, aun cuando no son infectados por el virus.

Desde la infección primaria se observa un aumento de los conteos de CD8+, lo que es usual en otras infecciones virales, debido a su función citotóxica sobre células infectadas por virus. En otras infecciones, durante el aclaramiento de los virus por los mecanismos de defensas innatos y adquiridos, el número de CD8+ aumenta pero posteriormente disminuyen a los niveles basales. En el caso de VIH, solo en menos de una tercera parte de los pacientes esto se llega a observar, es decir, después de la infección primaria en la mayoría de los pacientes persisten conteos altos de CD8+, manteniéndose una relación CD4+/CD8+ menor a uno, excepto al final de la infección cuando los conteos de CD8+ disminuyen, lo que revela la profunda alteración de la inmunidad producida por este virus.

Después del inicio del TARV uno de los parámetros que se utilizan para ver su efectividad, es el aumento del conteo de CD4+, lo que significa una mejora en la red de regulación inmunológica. No obstante, hasta hace pocos años no se le daba importancia al conteo de CD8+ en la evolución de la infección.

Estudios recientes han demostrado que los altos conteos de CD8+ están relacionados con un riesgo mayor de eventos clínicos no asociados clásicamente con el sida tales como enfermedades cardiovasculares, osteopenia, diversos tipos de tumores entre otros.

La dinámica de los conteos de CD8+ está influenciada por factores extrínsecos e intrínsecos tales como la edad, el sexo, la actividad física, el fumado, el consumo de alcohol y comorbilidades que incluyen diversas infecciones virales crónicas. La edad y la infección por CMV han sido los más extensamente estudiados.

Normalmente, la edad se relaciona con un aumento en los CD8+ circulantes y una expansión de los linfocitos T de memoria, los que presentan cambios fenotípicos catalogados como de “envejecimiento”, en muchos individuos relacionados



directamente con la infección por CMV, cuya alta prevalencia es frecuente en adultos mayores (en Costa Rica prácticamente el 100% de los adultos tienen IgG+ para CMV).

Desde los años 90 del siglo XX se ha demostrado un fenotipo en adultos mayores caracterizado por IgG+ para CMV, una relación CD4+/CD8+ baja y una alta concentración de un tipo de linfocitos coestimuladores (CD28+). Este fenotipo inmune se ha relacionado con el envejecimiento y con incrementos de la morbimortalidad.

De manera interesante, pacientes con VIH presentan este fenotipo inmunológico, es decir, IgG+ para CMV, baja relación CD4+/CD8+, altos conteos de CD8+ y expansión de los CD8+ de memoria, característico de la inmunosenescencia inmunológica o envejecimiento, esto a pesar del TARV efectivo.

En VIH/sida la activación directa de CD8+ está dada por las partículas virales, proteínas del VIH, ADN viral no integrado al genoma de CD4+, CD4+ infectadas, translocación microbiana intestinal (LPS) y coinfecciones virales, principalmente CMV.

A diferencia de otras infecciones virales, el VIH produce una marcada y durable activación de CD8+ no solo directamente (por receptores), sino indirectamente, conocida esta última como activación “espectadora”, inducida por citoquinas e interleuquinas. Esta se ve reforzada también por la disfunción de CD4+reguladores (Threg).

En resumen la activación de CD8+ durante la infección por VIH puede ser directa por medio de receptores específicos o indirecta o espectadora por citoquinas e interleuquinas producidas durante la respuesta inmune así como por la desregulación de Threg.

Esto lleva en el tiempo al colapso e inmunosenescencia o envejecimiento de la función CD8+.

Ha sido observado que si el TARV se inicia durante la infección primaria, los conteos de CD8+ vuelven a cifras cercanas a lo normal en dos o tres años, contrariamente, entre más tardío es el inicio del TARV con respecto al conteo de CD4+, los conteos de CD8+ no logran disminuir suficientemente.

De la misma forma, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y cáncer son más frecuentes si hay proceso inflamatorio crónico activo definido por diversas moléculas inflamatorias en sangre periférica y conteos de CD8+ altos.

Anticuerpos contra VIH^(11,26,27)

La formación de anticuerpos específicos (vía LB y células plasmáticas activados por Th1) contra agentes patógenos y antígenos es un mecanismo de defensa muy efectivo en algunos procesos infecciosos.

Han sido identificados anticuerpos neutralizantes contra gp120 y gp41 con una reactividad amplia sobre diversas cepas de VIH, no obstante el virus utiliza mecanismos de escape (mutaciones, diversidad genética) muy efectivos por lo que estos anticuerpos no logran ser muy valiosos como mecanismo de defensa.

Se han encontrado algunos anticuerpos que median en la citotoxicidad de Tc contra células infectadas por VIH con relativa eficacia en la defensa contra la infección.

No obstante la presencia de autoanticuerpos contra células hematopoyéticas como eritrocitos, plaquetas e inclusive CD4+ han sido ampliamente documentados, los que contribuyen a la patogénesis.

Igualmente, algunos anticuerpos facilitan el ingreso de VIH a los macrófagos, Th y otras células por un mecanismo dependiente del receptor del complemento como ha sido observado en otras infecciones virales.

Tropismo celular^(11,26)

Esta fue una de las características usadas durante mucho tiempo para la clasificación de los virus, la que ha entrado en desuso por existir otras particularidades virales más importantes para su ordenamiento.

En el caso de VIH, desde un principio se observó que el receptor principal eran las proteínas CD4+ de las membranas de los linfocitos T activados. Posteriormente se demostró que además de este receptor el VIH necesita un correceptor



para su ingreso a las células, con base en lo cual se dividieron en dos grandes grupos, los macrófago-tróficos que utilizan el receptor de quimioquinas CCR-5 conocidos como Virus R5 y los R4 que emplean el correceptor de quimioquinas CXCR-4 de los linfocitos o linfocito-tróficos, los que en general son más citopáticos, son inductores de sincicio in vitro y usualmente aparecen en estadios tardíos de la infección.

Otras células con receptores CD4+ pueden ser infectadas por el VIH tales como las células de Langerhans, células dendríticas, linfocitos T en reposo y macrófagos.

Puede observarse la infección de células por mecanismos CD4+ independientes como los astrocitos, las células del epitelio intestinal y células renales epiteliales, con un papel importante en la patogénesis y en los trastornos neurocognitivos y renales.

Algunas proteínas del hospedero como APO-BEC-3G, la TRIM-5 α , la “tetherine” o proteína “ligadora”, restringen o promueven la infección viral.

Autofagia y VIH^(28,29)

El premio Nobel de Medicina o Fisiología del 2016 le fue otorgado al biólogo Dr. Yoshimori Ohsumi por sus estudios sobre la autofagia, el cual es un proceso catabólico altamente conservado en células eucariotas que tiene como fin “reciclar” en un autofagosoma (lisosoma), macromoléculas y restos celulares de diversos orígenes, incluyendo parásitos degradados, con el fin de eliminarlos y proveer al mismo tiempo de nutrientes al metabolismo celular.

Se le ha denominado el sistema digestivo de las células. Es un mecanismo muy especializado que requiere de unos 35 genes para su funcionamiento adecuado.

Es fundamental para mantener la homeostasia celular; protege el ambiente intracelular de microorganismos y virus invasores y contribuye a la inmunidad celular al apoyar la detección microbiana, la presentación de antígenos, la producción de citoquinas, determinar las vías de la apoptosis y en general, regular la inflamación. La autofagia puede ser medida por la observación al microscopio electrónico de la formación

de autofagosomas, vesículas de varias membranas, o por la concentración intracelular de proteínas específicas mediadoras en este proceso.

La autofagia es muy activa en macrófagos y células dendríticas, por lo que tiene papeles importantes en la inmunidad innata y adquirida. Por ser un parásito intracelular obligado, la autofagia es un mecanismo de defensa crucial contra el VIH.

El VIH se ha demostrado que posee mecanismos de evasión de la autofagia, al inducir alteraciones en la misma, con aumento o disminución de su actividad en macrófagos, CD y CD4+, mediada por proteínas Tat, Env y Nef, lo que aumenta entre otras cosas, la apoptosis de estas últimas células con su consecuente disminución en número, lo que se asocia a la aparición de enfermedades oportunistas, diversos tipos de cáncer así como el establecimiento de la infección crónica.

El aumento de la autofagia en CD4+ podría llevarlos a su destrucción prematura.

Asimismo, los defectos de la autofagia en la “limpieza” de sustancias nocivas en células de la glia, aumentarían su concentración intracelular lo que se ha relacionado a enfermedades neurodegenerativas en VIH/sida.

Historia natural de la infección⁽³²⁻³⁷⁾

La infección por VIH lleva un curso definido en los diferentes pacientes en el transcurso de varios años, desde la infección primaria hasta la enfermedad por VIH o sida y que sin TARV finaliza irremediablemente con la muerte.

Su monitorización se puede llevar a cabo por medios clínicos (manifestaciones clínicas, presencia de enfermedades oportunistas, etc), con conteos en sangre de linfocitos CD4+ así como concentraciones plasmáticas de ARN/VIH.

Con fines didácticos, aun cuando en la realidad es un continuo, la historia natural suele dividirse en varias etapas bien establecidas.

1. **Fase eclipse:** dura de 1-2 semanas. El virus se disemina desde su sitio de ingreso (mucosa anal o vaginal) al sistema monocito/macrófago y a todo el tejido linfóide donde se divide libremente en las células blanco (CD, CD4+, monocitos/macró-



fagos). No se evidencian manifestaciones clínicas, la viremia es indetectable y no hay aún respuesta inmune.

2. **Infección aguda o primaria (síndrome re-troviral agudo)** dura de dos a cuatro semanas. Se caracteriza por altas cargas virales ($>10^6$ copias/ml) y grandes cantidades de CD4+ infectados en sangre y en el tejido linfático. Las manifestaciones clínicas son generalmente leves y autolimitadas pero están presentes en $>75\%$ de los pacientes e incluyen fiebre, adenomegalias dolorosas cervicales, síntomas similares a la influenza, diarrea leve, raramente meningitis aséptica y síndrome de mononucleosis, pero pasan desapercibidas.

La respuesta inmune aparece, se detectan los anticuerpos específicos por medio del ELISA y también la respuesta inmune celular se manifiesta por la activación de los CD8+ para actuar contra antígenos expresados en células infectadas.

Las altas cargas virales representan la ausencia de una respuesta inmune humoral efectiva así como de la generación de grandes cantidades de CD4+, células blanco para VIH, como respuesta del organismo a la infección.

Al final de esta fase la viremia disminuye como resultado de un control parcial de la infección por el sistema inmune (humoral y celular) y un agotamiento de CD4+ activados.

Los conteos de CD4+ disminuyen levemente, aunque en algunos pacientes se han comprobado conteos muy bajos y la aparición de enfermedades oportunistas en esta etapa.

3. **Infección crónica o latencia clínica mas no virológica ni inmunológica (infección asintomática o sintomática)** dura de 2 a 20 años. Se caracteriza por un aumento lento pero constante de la viremia con una dismi-

nución sostenida de los CD4+ lo que implica una alteración de la red de regulación inmunológica. Generalmente los pacientes están asintomáticos o con manifestaciones leves como linfadenopatías generalizadas crónicas (infección asintomática), desconocen de su condición clínica y serológica pero pueden presentar, en estadios avanzados (infección sintomática), linfadenopatías persistentes, pérdida de peso leve, síntomas constitucionales, candidiasis persistente rebelde al tratamiento, trombocitopenia, fiebre prolongada.

4. **Estadio Sida:** finalmente el conteo de CD4+ disminuye a menos de 200 cels/ μ l, la viremia aumenta, la afectación de la red de regulación inmunológica es severa y aparecen las enfermedades oportunistas (EO) (infecciosas y cáncer) y finaliza en 1-2 años con la muerte del paciente.

Como se dijo previamente este es el comportamiento en la mayoría de los pacientes.

No obstante desde hace muchos años se reconocen pequeños grupos de personas que no siguen esta evolución. Diferentes investigaciones han encontrado estos grupos entre $<1-5\%$ de los pacientes analizados.

Estos se definen como portadores de VIH que han permanecido infectados por más de 8 años, que no han recibido TARV y permanecen asintomáticos. Se les denomina **controladores espontáneos**.

Son divididos en:

1. Progresores lentos: > 8 años de infección, CD4+ > 500 cels/ml
2. Progresores lentos de élite: > 8 años de infección, CD4+ > 600 cels/ μ l y caída lenta pero constante de CD4+
3. Controladores élite: > 10 años de infección, CD4+ > 600 cels/ μ l y cargas virales < 50 copias/ μ l



4. Controladores de la viremia: > 8 años de infección con cargas virales <2000 copias/ μ l

Son varias las características tanto del virus como del hospedero que se han demostrado en estos pacientes, tales como infección por un virus con baja capacidad de dividirse asociado a una mutación en el gene *nef*, presencia de una fuerte respuesta citotóxica de CD8+(Tc), polimorfismos en HLA-B27, pacientes jóvenes, presencia de una fuerte respuesta de anticuerpos neutralizantes, ausencia de anticuerpos “reforzadores”, altos niveles de CD plasmocitoides, baja activación de células T VIH-específicas y fuerte respuesta de células T polifuncionales.

Estudios controlados recientes han demostrado que la progresión hacia sida en estos pacientes varía entre 25-35% en tiempos variables.

Asimismo, se han encontrado en estos controladores una alta incidencia de aterosclerosis coronaria así como marcadores séricos de inflamación comparado con personas VIH-, lo que demostraría la presencia de inflamación crónica activa a pesar del control de la viremia. No obstante otros estudios no han demostrado esos hallazgos.

A pesar de ser poco frecuentes estos pacientes, la importancia radica en que abren la posibilidad de investigaciones para desarrollar terapias efectivas.

Por otro lado, recientemente han sido observadas personas infectadas con una cepa recombinante de VIH (CXCR-4 o R4) que presentan una rápida evolución de la infección a etapas avanzadas (sida) en menos de 3 años.

Síndrome de reconstitución inmunológica o síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SRI o SIRI)^(38,39)

El TARV ha reducido de manera importante la morbi-mortalidad en VIH/sida.

El acceso a esta terapia se ha incrementado en el mundo en unas 30 veces desde el 2002

No obstante el TARV no está exento de complicaciones. Los efectos adversos de los medicamentos son frecuentes, pero en los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos con un me-

jor perfil de seguridad, lo que implica igual o mayor potencia que los anteriores pero mejor tolerados.

Por otro lado, desde el inicio de la monoterapia con AZT en los años 80, se observó la aparición de fiebre y linfadenopatías dolorosas secundario a una infección por micobacterias no TB, corto tiempo después de comenzar este medicamento.

Desde el uso de la terapia triple en 1996, son frecuentes los pacientes que se presentan con este fenómeno.

Hay consenso en la literatura médica que se pueden diferenciar dos presentaciones de esta interesante entidad clínica o síndrome.

El SIRI paradójico en el que los síntomas y signos de una EO que se está tratando, empeoran con el inicio del TARV, a pesar de haber mejorado inicialmente.

El SIRI “descubierta o desenmascarada” donde una nueva EO con un componente inflamatorio importante, aparece después de iniciado el TARV.

Algunos autores consideran que cualquier EO que aparezca en los primeros seis meses posteriores al inicio del TARV debe considerarse como SIRI.

En su diagnóstico diferencial debe considerarse la toxicidad de los medicamentos y mala adherencia al tratamiento.

En un metanálisis de 54 estudios publicado recientemente, se reportó una incidencia de 13% de casos de SIRI. No obstante este porcentaje varía de acuerdo al tipo de enfermedad y su prevalencia en el medio. Por ejemplo, 37.7% de los pacientes con retinitis por CMV previo al inicio del TARV, desarrollaron SIRI pero únicamente en 6.4% de los pacientes portadores de sarcoma de Kaposi se observó esta patología.

La mortalidad por SIRI varía de acuerdo a la región y a la EO, pero se ha demostrado en aproximadamente 15% de los pacientes afectados.

Evidencias recientes sugieren que una disfunción de la inmunidad innata, principalmente de células NK, macrófagos/monocitos y células dendrí-



ticas y sus respectivas citoquinas como FNT, interferones e interleuquinas proinflamatorias como respuesta a una gran carga antigénica y al aumento súbito de CD4+ al iniciar el TARV, son los responsables principales de la reacción inflamatoria patológica observada en SIRI. Es decir, las alteraciones en la red de regulación inmunológica tanto de las CPA como de los CD4+ y CD8+ con sus respectivas citoquinas, son las responsables de este síndrome.

Se han encontrado varios factores de riesgo para desarrollar SIRI, entre los cuales están conteo bajo de CD4+ previo al inicio del TARV (<100 células/mm³), altos conteos de CD8+, presencia y severidad de enfermedades oportunistas y corta duración del tratamiento de la enfermedad oportunista antes de iniciar TARV (alta carga antigénica), predisposición genética, alta carga viral (CV) previa al inicio del TARV y rápida supresión de la CV.

Múltiples enfermedades oportunistas infecciosas y no infecciosas se han asociado al SIRI en VIH/sida (38), no obstante, TB, criptococosis meníngea, CMV y sarcoma de Kaposi son las más frecuentemente observadas.

En general, con el fin de disminuir su impacto, se ha establecido que estas patologías deberían ser tratadas al menos durante 2-6 semanas previas al inicio del TARV.

En resumen SIRI es una respuesta inflamatoria severa y aberrante al uso del TARV en pacientes con VIH/sida, que se presenta en aproximadamente 13% de los pacientes con una mortalidad de 15%. El diagnóstico se establece ante la aparición de una EO con fuerte componente inflamatorio (fiebre alta, ataque al estado general, VES y PCR aumentadas) posterior al inicio del TARV o al empeoramiento de una EO previamente tratada o en tratamiento y con base en los factores de riesgo establecidos.

En el manejo de SIRI debe continuarse el tratamiento de la EO o iniciarse el mismo, mantener el TARV y en algunos casos se recomienda el uso de corticosteroides o AINES.

CONCLUSIONES

VIH/sida es una pandemia que ha afectado a más de 78 millones de personas desde su aparición en 1981 en Estados Unidos.

Es una zoonosis, donde monos y primates africanos están involucrados.

Su diseminación se inició aproximadamente en 1910 en Camerún y posteriormente se propagó al resto de África Central y del Sur, condicionada a los conflictos socio-políticos que asolaron esas regiones desde 1920 y culminaron con las revoluciones por la independencia de Europa de las colonias africanas en los años 60 y 70, lo que creó un ambiente propicio para su difusión. De África pasó a América a través de Haití y en Los Estados Unidos se dispersó en los años 60 y 70.

Desde un inicio la afectación del sistema inmunitario fue lo que más llamó la atención de esta entidad clínica. Así, linfopenia de CD4+, defectos en la estimulación de linfocitos cooperadores, hipergamaglobulinemia y la presencia de diversas enfermedades oportunistas fueron constantemente encontrados en estos pacientes.

El sistema inmune es una red de células y moléculas especializadas, reunidas fundamentalmente en el sistema linfoide, cuya función básica es reconocer lo propio de lo extraño así como mantener un sistema de vigilancia sobre los antígenos y microorganismos a que se ve expuesto el ser humano.

El VIH infecta varias células pero principalmente aquellas que poseen las moléculas CD4+ en su superficie. Dentro de estas están los linfocitos T CD4+, los macrófagos tisulares y las células dendríticas.

Linfocitos T CD4+ son el eje central de la respuesta inmune tanto celular como humoral, por lo que la afectación en su número como en su función altera como un todo la red de regulación inmunológica, manifestándose clínicamente por la aparición de enfermedades oportunistas, infecciosas y neoplásicas (inmunosupresión) como por un estado de inflamación crónica, en que las enfermedades cardiovasculares, la fragilidad ósea, enfermedades neurodegenerativas y diversas neoplasias no relacionadas directamente al sida, son comunes (hiperestimulación inmune, inflamación crónica).

Por eso el nombre de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida es muy adecuado.



Con el TARV ha mejorado la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes, sin embargo como toda terapia, también tiene efectos secundarios como los efectos tóxicos, y el denominado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, caracterizado por el empeoramiento o la aparición de enfermedades oportunistas relacionadas directamente con el inicio del TARV. Este síndrome tiene relación con el aumento súbito de los linfocitos TCD4+, lo que unido a la alta carga antigénica, activa a macrófagos y células dendríticas con la producción de grandes cantidades de moléculas proinflamatorias tipo IFN, FNT y varias interleuquinas.

Asimismo, el estado inflamatorio crónico antes citado se relaciona directamente con el inicio del TARV en etapas tardías de la enfermedad, por la producción crónica de citoquinas proinflamatorias secundarias a la translocación bacteriana por la lesión de la mucosa intestinal así como a la presencia de coinfecciones como CMV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boza R. *Orígenes del VIH/sida*. Rev Clin Esc Med UCR-HSJD 2016;6:48-60
2. UNAIDS *Global AIDS UPDATE 2016*
3. Delves PJ Martin SJ Burton DR Roitt IM. *Roitt's Essential Immunology*. Wiley Blackwell Oxford 13th Edition 2017.
4. Gottlieb MS Schroff R Schanker HM *et al*. *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency*. N Engl J Med 1981;305:1425-1431.
5. Masur H Michelle MA Greene JB *et al*. *An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia. Initial manifestation of cellular immune dysfunction*. N Engl J Med 1981;305:1431-1438.
6. Begoña Vázquez M Sureda M Rebollo J. *Células dendríticas I: aspectos básicos de su biología y funciones*. Inmunología 2012;31:21-30.
7. Hoffman J van Griesven J Colebunders R *et al*. *Role of the CD4 Count in HIV Management*. HIV Therapy 2010; 4:2739.
8. Reitz MS Gallo RC. *Human Immunodeficiency Virus in Bennett JE Dolin R Blaser MJ Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Philadelphia 8th Edition 2015; 2054-2062
9. Swanstrom R Coffin J HIV-1. *Pathogenesis: The Virus Cold Spring*. Harb Perspect Med 2012;2:a007443
10. Ngun'u T Weiss RA. *On HIV diversity*. AIDS 2012, 26:1255-1260.
11. Levy JA. *HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges*. AIDS 2009;23:147-160.
12. Murphy EL Bruhn R. *Human T-Lymphotropic Virus in Bennett JE Dolin R Blaser MJ Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Philadelphia 8th Edition 2015; 2054-2062
13. Gonzalez-Alcaide G Ramos JM Huamani C *et al*. *Human T-Lymphotropic Virus 1 (HTLV-1) and Human T-Lymphotropic Virus 2 (HTLV-2): Geographical Research Trends and Collaboration Networks (1989-2012)*. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 2016;58: 11-21.
14. Ho YC Shan L Hosmane NN *et al*. *Replication-Competent Noninduced Proviruses in the Latent Reservoir Increase Barrier to HIV-1 Cure*. Cell 2013;155:540-550.
15. Maartens G Celum C Lewin Sh. *HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention*. Lancet 2014;384:258-271
16. Bharwaj N Hladik F Moir S. *The Immune response to HIV Nature*. Reviews Immunology 2012/poster.
17. Harper KN. *HIV altered microbioma may be driving disease progression*. AIDS 2017;31:N1.
18. Somsouk M Estes JD Deleage C. *et al*. *Gut epithelial barrier and systemic inflammation during chronic HIV infection*. AIDS 2015;29:43-51.



19. Wang H Kotler DP. *HIV enteropathy and aging: gastrointestinal immunity, mucosal epithelial barrier, and microbial translocation*. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9:309-316.
20. Dadenkar S George M Baumler AJ. *Th17 cells, HIV and the gut mucosal barrier*. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5:173-178.
21. Deeks SG. *HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging*. *Ann Rev Med* 2011;62:141-155.
22. Hunt PW Sinclair E Rodríguez B *et al*. *Gut Epithelial Barrier Dysfunction and Innate Immune Activation Predict Mortality in Treated HIV*. *Infection J Infect Dis* 2014;210:1228-1238.
23. Boulougoura A Sereti I. *HIV Infection and Immune activation: the role of co-infections*. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:191–200.
24. Appay V Kelleher AD. *Immune activation and immune aging in HIV infection*. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11:242–249.
25. Cao W Mehraj V Kaufmann DE *et al*. *Elevation and persistence of CD8+T cells in HIV infection: the Achilles heel in the ART era*. *e-JIAS* 2016;19:20697.
26. Helleberg M Kronborg G Ullum H *et al*. *Course and Clinical Significance of CD8+ T-Cell Counts in a Large Cohort of HIV-Infected Individuals*. *J Infect Dis* 2015;211:1726–1734.
27. Serrano-Villar S Deeks S. *CD4/CD8 ratio: an emerging biomarker for HIV*. *Lancet HIV* 2015;2:e76-e77.
28. Moir S Connors M Fauci A. *The Immunology of HIV Infection in Bennett JE Dolin R Blaser MJ Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Philadelphia 8th Edition 2015;1526-1541.
29. Overbaugh J Morris L. *The Antibody Response against HIV-1*. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2: a007039.
30. Dinkins C Pilli M Kehrl K. *Roles of autophagy in HIV infection*. *Immunol Cell Biol* 2015; 93:11-17.
31. Killian MS. *Dual role of autophagy in HIV-1 replication and pathogenesis*. *AIDS Res Ther* 2012;9:16-29
32. Sterling TR Chaisson RE. *General Clinical Manifestations of HIV Infection (Including the Acute Retroviral Syndrome and Oral, Cutaneous, Renal, Ocular, Metabolic, and Cardiac Diseases) in Bennett JE Dolin R Blaser MJ Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Philadelphia 8th Edition 2015; 1541-1557.
33. Levy JA. *HIV and the Pathogenesis of AIDS*. ASM Press Washington 3th edition 2007.
34. Domínguez-Molina MB León A Rodríguez C *et al* *Analysis of Non-AIDS-Defining Events in HIV Controllers*. *Clin Infect Dis* 2016;62:1304-1309.
35. Leon A Perez I Ruiz-Mateos E *et al*. *Rate and predictors of progression in elite and viremic HIV-1 controllers*. *AIDS* 2016; 30:1209-1220.
36. Pereyra F Lo J Triant V *et al*. *Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers*. *AIDS* 2012;26:2409-2415.
37. Kouri V Khouiri R Alemán Y *et al*. *CRF19_cpx is an Evolutionary fit HIV-1 Variant Strongly Associated With Rapid Progression to AIDS in Cuba* *EBioMedicine*. 2015; 2: 244–254
38. Walker NF Scriven J Meintjes G. *Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients*. *HIV/AIDS – Research and Palliative Care* 2015;7:49–64.
39. Zheng Y Zhou H Yan Y *et al*. *The Immune Pathogenesis of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated with Highly Active Antiretroviral Therapy in AIDS*. *AIDS Res Hum Retr* 2014; 30:1197-1209.