

Capítulo 5

HISTORIA NATURAL Y CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1 EN EL ADULTO

Salvador Pérez Cortés, Manuel Cayón Blanco y Begoña Esquitino del Río

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1 EN EL ADULTO

En ausencia de tratamiento antirretroviral (TAR) el VIH se replica de forma continua y muy intensa desde el momento de la inoculación hasta la muerte del paciente. La historia natural de la infección por este retrovirus es en realidad la de un largo enfrentamiento entre dos poderosos enemigos. A un lado tenemos al VIH, poseedor de una serie de armas muy eficaces entre las que destacan su rápida diseminación por el organismo humano, su elevada capacidad para destruir los efectores más importantes del brazo celular de la inmunidad y los ingeniosos sistemas de camuflaje y ocultamiento que le permiten sobrevivir holgadamente a la respuesta defensiva del huésped. Al otro, encontramos a la persona infectada, dotada de un sistema inmunitario complejo y potente, capaz de ganar las primeras batallas y de resistir posteriormente durante muchos años el implacable ataque del virus. Por desgracia, el desenlace final de esta guerra está determinado previamente por la dotación genética de los contendientes y consiste en la muerte del sujeto infectado tras la destrucción prácticamente completa de su inmunidad celular. Pero si esto es así a escala individual, cuando consideramos el enfrentamiento entre las respectivas especies, la nuestra posee dos recursos de alto valor, la inteligencia y la capacidad tecnológica, que al ser aplicados en la lucha contra el VIH han permitido modificar profundamente la historia natural de la infección mediante el desarrollo y aplicación de pautas de TAR progresivamente más eficaces y adaptables a la situación de cada paciente.

Desde un punto de vista clínico-viroológico pueden distinguirse las siguientes fases evolutivas en la historia natural de la infección (1):

1. Fase precoz o aguda

A partir del momento del contagio el virus se disemina rápidamente a través del organismo invadiendo múltiples órganos, principalmente los sistemas linfático y nervioso. Tanto en modelos animales como en pacientes primoinfectados por vía sexual se ha comprobado que en unas horas se produce la infección de las células linfoides de la submucosa vaginal o rectal y en siete días el VIH se ha propagado a los ganglios sistémicos, en los que alcanza un nivel de carga viral y proviral similar al de la infección crónica (2). A las 2-6 semanas de la inoculación la mayoría de los pacientes tienen una

carga viral muy elevada en el plasma, encontrándose infectados una gran proporción de los linfocitos CD4+. En más del 50% de los casos aparecen en este momento los signos y síntomas del denominado síndrome retroviral agudo, cuyas manifestaciones son similares a las de la mononucleosis infecciosa, con o sin meningoencefalitis asociada (1,3). Este cuadro, que rara vez es reconocido en la práctica como expresión de la primoinfección por el VIH, desaparece espontáneamente en el plazo de dos o tres semanas, quedando posteriormente el paciente asintomático durante varios años. Se ha descrito que los pacientes que presentan una clínica más intensa y duradera durante la seroconversión, evolucionan luego a SIDA más rápidamente (4). La linfopenia transitoria que se observa en este período determina ocasionalmente la aparición de infecciones oportunistas. Entre las 4 y las 12 semanas desde la inoculación aparecen los diferentes tipos de anticuerpos contra el VIH (con dudosa actividad neutralizante frente al mismo) y se pone en marcha la correspondiente respuesta inmune celular específica (que es, por el contrario, altamente eficaz para limitar la replicación vírica) (5). Esta última reacción es la principal causa del descenso de la carga viral y del correspondiente aumento del recuento de linfocitos CD4+ que se observan a continuación. Entre los 6 y los 12 meses posteriores a la infección se alcanza y se mantiene un equilibrio dinámico entre la enorme cantidad de viriones que son producidos y eliminados cada día y el gran número de linfocitos que son destruidos y generados en el mismo período (1). La carga viral del VIH presente en este momento en la sangre suele denominarse *set point* y su cuantía, que depende de factores relativos al huésped y al inóculo vírico (6), constituye el principal factor pronóstico respecto a la probabilidad de progresión a SIDA a lo largo de los años siguientes (7).

2. Fase intermedia o crónica

Durante esta etapa persiste una elevada actividad replicativa viral que es contrarrestada por la impresionante capacidad de regeneración de los linfocitos CD4+. Mediante modelos matemáticos se ha estimado que diariamente son producidas en un sujeto infectado entre 10^9 y 10^{10} partículas virales (8), mientras que alrededor de 10^8 linfocitos CD4+ son destruidos en el mismo período (9). Sorprendentemente, los pacientes no suelen tener síntomas en este período, aunque pueden presentar trombopenia y adenopatías. A pesar de esta escasa expresividad clínica, dada la feroz batalla que continuamente se libra entre el VIH y el sistema inmunológico del huésped durante todo este tiempo, no puede considerarse que se trate en realidad de un estado de latencia. La carga viral en los órganos linfoides supera en 10-10.000 veces la circulante, con tendencia final a igualarse en ambos compartimentos. Afortunadamente, este equilibrio inestable puede desplazarse a favor del paciente mediante el uso adecuado de los fármacos antirretrovirales que, merced a la inhibición sostenida de la replicación viral, hacen posible la reconstitución del sistema inmune, incluso en fases avanzadas de la enfermedad (10,11). Como consecuencia, prolongan la duración del período intermedio, retrasan o impiden la aparición de los síntomas de inmunodeficiencia y aumentan la supervivencia. De todas maneras, incluso sin TAR, la duración de la fase intermedia es altamente variable, distinguiéndose tres patrones evolutivos (1).

La mayoría de los pacientes (80%-90%) progresan a SIDA a partir de los 5 años de la inoculación (la mediana del tiempo de progresión es de 10 años) y son denominados progresores típicos. Entre un 5% y un 10% de las personas infectadas desarrollan SIDA entre 1 y 5 años tras la infección constituyendo los llamados progresores rápidos. En el extremo opuesto del espectro se encuentran los sujetos restantes (5%-10%), que se encuentran asintomáticos tras más de 10 años de seguimiento y mantienen un recuento de linfocitos CD4+ mayor de 500 cel/ μ L, todo ello sin haber recibido TAR, por lo que son llamados no progresores.

La variabilidad interindividual observada en la progresión a SIDA está relacionada con la existencia de numerosos factores que, afectando a la compleja relación que se establece entre el VIH y el ser humano, son capaces de modificarla, ya sea aumentando o disminuyendo la tasa de replicación viral, ya sea potenciando o reduciendo la respuesta inmunitaria del huésped, particularmente la actividad celular citotóxica.

Los factores que influyen en la rapidez de progresión de la infección por el VIH pueden clasificarse (tabla 1) en externos o ambientales, relativos a la cepa viral y característicos del huésped (1,6).

En el primer grupo destaca la importancia de los agentes infecciosos. Algunos (VHC, VHS-2, citomegalovirus, micobacterias, micoplasmas,...) aceleran la progresión de la inmunodeficiencia (12) mientras que otros, como el virus de la hepatitis G, parecen retrasarla (13).

Dentro de los factores relativos al virus, la exposición a un inóculo más elevado, como acontece en las transfusiones de sangre de donantes seropositivos, condiciona una evolución más rápida de la infección (6), lo mismo que la detección de cepas del VIH inductoras de sincitios en la línea celular de laboratorio MT-2 (14), mientras que la presencia de ciertas mutaciones de resistencia a antirretrovirales reducen la capacidad replicativa del virus (15).

Se han identificado una serie de rasgos heredados que influyen en la velocidad de la progresión de la inmunodeficiencia producida por la infección por el VIH. Ciertos fenotipos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA se han relacionado con evolución más rápida (B27, B57) o más lenta (B35, Cw4). Diversas alteraciones en ciertos receptores de citocinas que el VIH utiliza como coreceptores facilitadores de su penetración en la célula (CCR5, CCR2, CX3CR1, SDF-1...) se asocian a progresión más lenta de la enfermedad, al igual que la respuesta inmune de tipo TH1 (1,6,16). Recientemente se ha comunicado el papel que las defensinas α juegan en el control de la infección por el VIH, demostrándose una producción más elevada de estas sustancias en pacientes no progresores a largo plazo (17).

Tabla 1. Factores que influyen en la rapidez de progresión de la enfermedad por el VIH-1

Factores ambientales	Propiedades del virus	Características del huésped
<ul style="list-style-type: none"> - Agentes infecciosos - Fármacos y tóxicos - Agentes físicos - Otros 	<ul style="list-style-type: none"> - Cuantía del inóculo vírico - Vía de contagio - Inducción de sincitios - Tasa de replicación - Mutaciones de resistencia - Variabilidad genética 	<ul style="list-style-type: none"> - Serotipos HLA - Edad - Ejercicio y estrés - Estado nutricional - Tipo de respuesta inmune T - Receptores de citocinas - Producción de defensinas α

3. Fase final o de crisis

En esta etapa se produce un incremento de la actividad replicativa del virus. Es probable que el sistema inmunológico sea ya incapaz de reponer los linfocitos CD4+ destruidos y, por lo tanto, que su capacidad para limitar la multiplicación del VIH se reduzca progresivamente. Este momento de la infección coincide con la desaparición de los cambios reactivos que previamente se observaban en los ganglios linfáticos, cuya arquitectura funcional resulta finalmente destruida por completo. Se asiste a una marcada depleción de linfocitos CD4+, a un aumento de la tasa de replicación viral y a un descenso importante de la actividad citotóxica anti-VIH (1). Clínicamente, los pacientes suelen presentar una grave alteración del estado general, así como infecciones oportunistas, determinadas neoplasias y ciertos trastornos neurológicos característicos (ver más adelante). Es a partir de este momento cuando el individuo infectado es considerado como enfermo de SIDA. La evolución natural de los pacientes cuando alcanzan esta fase es desfavorable, con una supervivencia inferior al 15%-30% a los 3 años. No obstante, incluso en este período, el TAR de alta eficacia es capaz de modificar radicalmente la historia natural de la enfermedad (1). En amplios estudios de cohortes se ha comprobado que reduce de forma espectacular la mortalidad y la necesidad de ingreso hospitalario de los pacientes (18,19), así como la incidencia de infecciones oportunistas (20) y de sarcoma de Kaposi, si bien esta tendencia no ha sido demostrada en el caso de los linfomas no Hodgkin (21). El efecto beneficioso del TAR de alta eficacia sobre la evolución de la infección por el VIH es relativamente independiente de la carga viral que tuviera el paciente en el momento de iniciarlo, como se ha puesto de manifiesto recientemente al analizar datos de 12.574 infectados incluidos en 13 estudios de cohorte americanos y europeos. En este trabajo, la probabilidad de progresar a SIDA o fallecer se relacionó fuertemente con el recuento de linfocitos CD4+ y la edad al empezar el tratamiento, mientras que la cuantía de la carga viral solo influyó negativamente cuando era superior a 100.000 copias/ml (22).

El Dr. John Coffin ideó una afortunada metáfora que, citada por el Dr. David Ho en un artículo editorial (23), ilustra magistralmente la historia natural de la infección por el VIH así como el significado de las determinaciones de la carga viral y del recuento

de linfocitos CD4+. En ella, compara la evolución de los pacientes con un tren que se dirige hacia un obstáculo o catástrofe que consiste en el desarrollo de SIDA y el posterior fallecimiento. Una determinación aislada del número de linfocitos CD4+ en cualquier momento de la evolución de la infección representa la distancia que resta hasta la catástrofe. Por su parte, la carga viral indica la velocidad con la que está avanzando el tren. Algunos factores que influyen de manera determinante en la historia natural de la enfermedad y que hemos citado anteriormente (situación de partida al salir de la primoinfección, aparición de cepas virales más agresivas, activación linfocitaria por infecciones intercurrentes, efecto favorable del TAR, etc...) pueden integrarse fácilmente en este esquema, reafirmando la coherencia de tan acertada comparación.

CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SIDA EN EL ADULTO

La clasificación vigente de la infección por el VIH es la formulada por los Centers for Disease Control (CDC) en 1993 (24). Se trata de un sistema clínico-inmunológico por el que los infectados se clasifican en función de su eventual sintomatología y de su recuento de linfocitos CD4+ (tabla 2).

Tabla 2. **Clasificación de la infección por VIH y criterios de definición del SIDA para adultos y adolescentes mayores de 13 años (CDC 1993)**

Categorías clínicas			
Categorías según la cifra de linfocitos CD4+	A	B	C
≥500/μL (≥29 %)	A1	B1	C1
200-499/μL (14-28 %)	A2	B2	C2
<199/μL (<14 %)	A3	B3	C3

La categoría clínica A incluye a sujetos con primoinfección y asintomáticos, con o sin linfadenopatía generalizada persistente. La categoría clínica B engloba a pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por el VIH o cuyo manejo y tratamiento suelen verse complicados debido a la presencia de esta última (tabla 3).

En la categoría clínica C se integran aquellos pacientes que presentan o han presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA de 1987 más otras tres nuevas que se añadieron con posterioridad y que fueron aceptadas también por la OMS para Europa (tabla 4). Con fines de vigilancia epidemiológica, en Estados

Unidos se consideran como casos de SIDA a los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3, mientras que en nuestro país, se excluyen las dos últimas y solo se cuentan como casos de SIDA los pertenecientes a la categoría clínica C (C1, C2 y C3).

Tabla 3. Enfermedades relacionadas con la infección VIH o cuyo manejo y tratamiento pueden complicarse debido a la presencia de ésta (CDC 1993)

- Angiomatosis bacilar.
 - Muguet (candidiasis oral).
 - Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento.
 - Displasia de cérvix (moderada o grave) o carcinoma de cérvix in situ.
 - Fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) o diarrea de más de 1 mes.
 - Leucoplasia oral vellosa.
 - Herpes zóster (dos episodios o uno que afecte más de un dermatoma).
 - Púrpura trombocitopénica idiopática.
 - Listeriosis.
 - Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo si se complica con absceso tuboovárico.
 - Neuropatía periférica.
-

Tabla 4. Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA en el adulto (CDC 1993)

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
2. Candidiasis esofágica.
3. Carcinoma invasor de cérvix.
4. Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
5. Criptococosis extrapulmonar.
6. Criptosporidiasis con diarrea de más de un mes.
7. Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a 1 mes.
8. Retinitis por citomegalovirus.
9. Encefalopatía por VIH.
10. Infección por virus del herpes simple que curse una úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución, o bien con bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de 1 mes de edad.
11. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
12. Isosporidiasis crónica (>1 mes).
13. Sarcoma de Kaposi.
14. Linfoma de Burkitt o equivalente.
15. Linfoma inmunoblástico o equivalente.

16. Linfoma cerebral primario.
 17. Infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* o *Mycobacterium kansasii* diseminada o extrapulmonar.
 18. Tuberculosis pulmonar.
 19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
 20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.
 21. Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
 22. Neumonía bacteriana recurrente.
 23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
 24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *Salmonella typhi*.
 25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad.
 26. Wasting syndrome (síndrome de consunción).
-

Este sistema de clasificación es citado en numerosos trabajos y posee una indiscutible importancia histórica. Sin embargo, ha recibido críticas basadas en que determinados grupos étnicos poseen habitualmente un número menor de linfocitos CD4+ para un mismo nivel de inmunocompetencia (25) y en que proporciona una visión con frecuencia muy alejada de la situación real de los infectados (26), ya que una vez incluidos en una categoría determinada permanecen en la misma aunque, por efecto del TAR, mejoren inmunológica y clínicamente. Este carácter "irreversible" del sistema de clasificación resultaba lógico en el momento en el que fue diseñado, cuando no existían posibilidades terapéuticas eficaces. En las épocas iniciales de la epidemia de infección por el VIH era tristemente cierto que la mayoría de los pacientes terminaban desarrollando SIDA y falleciendo por esa causa, sin posibilidades de mejorar a medio plazo. Ello permitía, conociendo el número de casos de SIDA diagnosticados en un área determinada, estimar el número total de infectados en la misma.

Sin embargo, en la actualidad el TAR permite obtener una importante y prolongada mejoría clínica e inmunológica en la mayoría de los casos, haciendo posible plantearnos el objetivo de que un mínimo número de infectados alcancen las categorías 3, B y C, por lo que este sistema de clasificación resulta muy poco apropiado. Por un lado, para estimar la situación clínica de los pacientes y tomar decisiones terapéuticas, es imprescindible disponer de registros que incluyan no solo su carga viral y su recuento de linfocitos CD4+ actuales, sino también la evolución previa de estos parámetros y, por supuesto, su historia pormenorizada de eventuales enfermedades oportunistas y de consumo de antirretrovirales. Por otra parte, para conocer la epidemiología de la infección en una zona determinada, es necesario calcular las tasas de personas afectadas, obtenidas con carácter prospectivo en muestras adecuadas, independientemente del grado de inmunodeficiencia que padezcan y de que presenten o no manifestaciones clínicas derivadas de la misma, pues si antes era cierto que los casos de SIDA representaban solo la punta del iceberg del total de sujetos infectados, podríamos decir que uno de los efectos del TAR actual es que dicho iceberg se encuentra mucho más hundido bajo la superficie del océano.

Bibliografía

1. Blanco JL, Mallolas J, Pérez-Cuevas JB y Gatell JM. Historia natural, clasificación y pronóstico de la infección por el VIH-1. En J.M. Gatell, B. Clotet, D. Podzamczar, J.M. Miró y J. Mallo-las. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Masson S.A.; 2002. p. 47-58.
2. Haase AT. Population biology of HIV-1 infection: viral and CD4+ T cell demographics and dynamics in lymphatic tissues. *Annu Rev Immunol* 1999; 17:625-56.
3. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125:257-64.
4. Pedersen C, Lindhart B, Jensen J, et al. Clinical course of primary HIV infection consequences for subsequent course of infection. *Br Med J* 1989; 299:154-7.
5. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune response with the initial viral control in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994; 68:4650-5.
6. Soriano V, Benito J, Martín R y del Romero J. Cofactores. Progresores rápidos y lentos. En V. Soriano y J. González-Lahoz. Manual del sida. Barcelona: Permanyer S.A.; 2001. p. 146-57.
7. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma Viral Load and CD4+ Lymphocytes as Prognostic Markers of HIV-1 Infection. *Ann Intern Med* 1997; 126:946-54.
8. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span and viral generation time. *Science* 1996; 271:1582-6.
9. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123-6.
10. Pineda J, Rubio A, Macías J y Leal M. Reconstitución inmune. En V. Soriano y J. González-Lahoz. Manual del sida. Barcelona: Permanyer S.A.; 2001. p. 478-94.
11. Connick E, Lederman M, Kotzin B, et al. Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virologic response. *J Infect Dis* 2000; 181:358-63.
12. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356:1800-5.
13. Tillman HL, Heiken H, Knapiik-Botor A, et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-1 infected patients. *N Eng J Med* 2001; 345:715-24.
14. Koot M, Keet I, Vos A, et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4+ cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med* 1993; 118:681-8.
15. Gamarnik A, Wrin T, Zierman R, et al. Drug resistance is associated with impairment protease and reverse transcriptase function and reduced replication capacity: characterization of recombinant viruses derived from 200 HIV-1 infected patient. *Antiviral Therapy* 2000; 5:92.
16. Autran B. Immune responses in long term non progressors. Lessons for immune reconstitution. En XIV International AIDS Conference; 2002 July 7-12; Barcelona, Spain. Abstract WeOrA199.
17. Zhang L, Yu W, He T, et al. Contribution of human alfa-defensin -1, -2 and -3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science* 2002; 298:995-1000.

18. Mocroft A, Vella S, Benfield T, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998; 352:1725-30.
19. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (Suppl 1):S5-14.
20. Furrer H. Opportunistic infections: What's new? *AIDS* 2000; 14 (Suppl 4):S5.
21. Jacobson LP, Yamashita TE, Delets R, et al. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphomas among HIV infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (Suppl 1):S34-41.
22. Egger M, May M, Chéne G, et al. Prognosis oh HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.
23. Ho DD. Viral counts count in HIV infection. *Science* 1996; 272: 1124-5.
24. Anónimo. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41: 961-2.
25. Ramalingam S, Kannangai R, Zachariah A, Mathai D, Abraham C. CD4 counts of normal and HIV-infected south indian adults: do we need a new staging system? *Natl Med J India* 2001; 14:335-9.
26. McCain NL, Lyon DE, Higginson R, Settle J, Robins JL, Fisher EJ. Revision of HIV center medical staging scale. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1998; 9:19-23.