

T. Pumarola Suñé

Catedrático de Microbiología.
Facultad de Medicina.
Universidad de Barcelona.
Servicio de Microbiología.
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

El virus de la inmunodeficiencia humana

CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus ARN exógeno perteneciente a la familia *Retroviridae* subfamilia *Lentivirinae*⁽¹⁾, cuyos miembros se diferencian del resto de retrovirus por presentar un marcado poder citolítico. Estructuralmente, la partícula vírica (80-110 nm) se compone de un ARN (9,2 kb VIH-1; 9,6 kb VIH-2) monocatenario de polaridad (+) que presenta dos copias unidas por su extremo 5', constituido por 3 genes que codifican proteínas estructurales y 8 genes que codifican proteínas reguladoras. La característica más importante de estos virus es su riqueza en genes y proteínas reguladoras, que condicionarán la complejidad de la interacción virus-célula y, por tanto, la patogenia de la enfermedad.

El genoma vírico se halla recubierto de una cápside proteica de simetría icosaédrica, constituida por las denominadas proteínas de core del virus codificadas por el gen gag. El conjunto de ácido nucleico y cápside, nucleocápside o core del virus, se halla a su vez recubierto por una bicapa lipídica o peplos de origen celular, sobre la que se hallan las glucoproteínas de envoltura del virus codificadas por el gen env. Al igual que otros virus que poseen envoltura lipídica, el VIH

es muy lábil en el medio ambiente, lo que condicionará su característico mecanismo de transmisión: contacto íntimo persona a persona, donación de productos biológicos contaminados, intercambio de jeringuillas y transmisión materno-filial.

Además, se halla preformada en el interior de la partícula vírica y asociada al ARN, una enzima codificada por el gen pol, conocida como transcriptasa inversa (TI), característica de todos los retrovirus y que da nombre a la familia. Los retrovirus, para poder dar lugar a la formación de nuevas partículas víricas, necesitan integrar su ácido nucleico en el ADN de la célula infectada, paso que pueden realizar gracias a la acción de la TI, que transcribe el ARN vírico en un ADN bicatenario, denominado provirus, que podrá integrarse en el genoma celular. Los antirretrovirales actualmente aprobados para su utilización terapéutica, la zidovudina (AZT), la didanosina (ddI) o la zalcitabina (ddC), actúan inhibiendo selectivamente la acción de la TI.

TROPISMO

El tropismo celular del VIH se basa en la interac-

ción específica de la glucoproteína más superficial de la envoltura vírica, gp120, y la molécula CD4 de la superficie celular, siendo la principal célula diana los linfocitos T CD4(+) sobre los que posee un marcado carácter citolítico en cultivo. La molécula CD4 se halla presente, en altas proporciones, en la superficie del 100% de los linfocitos T coadyuvantes y, en menor proporción, en la superficie de los monocito-macrófagos, los linfocitos B y las células dendríticas de los ganglios linfáticos.

Se ha demostrado, *in vivo* e *in vitro*, la infección activa de otros tipos celulares por VIH, como son las células precursoras de los linfocitos T localizadas en el timo y la médula ósea, las células gliales, musculares, cromafines de colon, duodeno y recto, fibroblastos, endoteliales, etc. El hecho de que en estos tipos celulares no se haya podido demostrar la presencia de CD4 en su superficie ni la expresión de ARNm para CD4, sugiere: a) la existencia de receptores alternativos, todavía desconocidos; b) modificaciones en el tropismo celular del virus, en este sentido, cambios puntuales en la secuencia de aminoácidos en la zona de unión de la gp120 al receptor celular (región poco variable), han demostrado alterar drásticamente el tropismo celular y c) la existencia teórica de fenómenos de mezcla fenotípica, que se ha observado entre diferentes cepas de retrovirus, como es el caso, demostrado *in vitro*, entre VIH-1 y un retrovirus murino, que al infectar una misma célula, da lugar a viriones en los que el genoma de VIH-1 se halla en el interior de la envoltura del retrovirus murino, presentando el tropismo celular de este último y siendo, por tanto, capaz de infectar células CD4(-). Aunque no ha podido demostrarse *in vivo*, VIH-1 podría mezclarse fenotípicamente con HTLV-I, VIH-2 y Herpesvirus.

VIH podría, además, infectar determinados tipos celulares a través de mecanismos totalmente inespecíficos y diferentes de la interacción directa virus-célula. Los receptores Fc de las inmunoglobulinas presentes en linfocitos T, macrófagos y otras células del organismo humano, como el epitelio rectal, podrían facilitar la infección por VIH a través de un mecanismo

anticuerpo-dependiente al captar los complejos virus-anticuerpo circulantes. Los macrófagos poseen, además, la presencia de receptores del sistema complemento que actuarían de forma idéntica, pero a través de la activación del sistema complemento por los complejos virus-anticuerpo.

Determinadas infecciones de etiología vírica podrían facilitar la infección celular por VIH, especialmente las causadas por el grupo de los herpesvirus. Citomegalovirus es un potente inductor de receptores Fc de las inmunoglobulinas en células fibroblásticas o el virus del herpes humano tipo 6 induce la expresión de CD4(+) en los linfocitos T citotóxico-supresores.

VARIABILIDAD GENÉTICA

Una importante característica de los retrovirus, y en especial del VIH, es su extraordinaria variabilidad genética. Como se ha citado anteriormente, la TI es un componente esencial en el mecanismo de replicación. Sin embargo, se trata de una enzima que comete un número elevado de errores durante su actuación, para los que no existen mecanismos de corrección⁽²⁾. Se ha demostrado *in vitro* que el número de errores puede llegar a ser de 5-10 por ciclo de replicación y que éstos no se producen aleatoriamente, sino que existen zonas del genoma de VIH donde los errores se producen con mayor frecuencia. El resultado final es la síntesis de ARN vírico mutante.

En la infección por VIH, diversas variantes genéticas pueden coexistir en un mismo paciente⁽³⁾. Esta heterogeneidad del virus ha sido descrita bajo el nombre de «quasiespecies» o «polimorfismo poblacional». Aspectos de la variabilidad genética del VIH pueden influir en su poder patógeno y virulencia, siendo responsables de la aparición de cepas con mayor actividad replicativa y lesional, diferente tropismo celular, o bien con capacidad para evadir la respuesta inmunitaria específica humoral y celular. Además, la variabilidad genética del VIH puede modificar la sensibilidad de determinadas cepas a los fármacos antirretrovirales.

494 De hecho, de entre las variantes o quasiespecies que pueden coexistir en un mismo individuo, dominarán aquéllas con una mayor adaptación al medio. Sin embargo, ante la presencia de determinados factores de presión ambiental, como la respuesta inmunitaria o fármacos antivíricos, pueden seleccionarse variantes, que en condiciones normales se hallan en minoría, que pasarán a ser las predominantes, siendo causa, en estos ejemplos, de pérdida de eficacia de la respuesta inmunitaria humoral o de fallo terapéutico.

Un potente mecanismo adicional de generación de variabilidad es, probablemente, la recombinación genética entre las diferentes cepas de VIH que coexisten en un mismo individuo.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

En la actualidad, prevalece la hipótesis de que el VIH, desde el momento en que penetra en el organismo humano, a pesar de poder establecer latencia celular, no es causa de latencia clínica, debido a que proliferan de una forma continua, aunque a velocidades diferentes, según el estadio evolutivo de la infección⁽⁴⁻⁸⁾. En la primoinfección, el VIH inicia una replicación activa e invade numerosos tejidos y órganos, especialmente el tejido linfoide y los ganglios linfáticos. El paciente infectado persistirá asintomático o presentará un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósico hasta en un 30-70% de los casos, aunque a menudo pase inadvertido.

Paulatinamente a los 10-20 días del contagio («período ventana» durante el cual la infección no puede ponerse de manifiesto), en la mayor parte de pacientes irá apareciendo antígeno p24 circulante en suero (2-6 semanas). El cultivo vírico muestra títulos muy altos en plasma y una elevada proporción de linfocitos CD4(+) están infectados (hasta 1 de cada 10-100 linfocitos). Posteriormente irán apareciendo los diferentes tipos de anticuerpos (2-4 meses) e inmunidad celular, lo que coincidirá con la desaparición del anti-

geno p24 y un descenso drástico del título de virus circulantes y de células infectadas.

El tiempo transcurrido desde la exposición al virus hasta la seroconversión es variable, pues dependerá en gran manera, de diferencias en el grado de virulencia, del tamaño del inóculo, del mecanismo de transmisión y de la frecuencia de exposición al virus. Sin embargo, en la gran mayoría de casos la aparición de anticuerpos suele acontecer alrededor de los 2-4 meses después de la exposición al VIH y persistirán durante toda la vida.

A lo largo de esta fase aguda puede haber una inmunodepresión transitoria, capaz incluso de facilitar la aparición o reactivación de determinadas infecciones oportunistas, como candidiasis esofágica o infecciones sintomáticas por citomegalovirus.

A partir de este momento se inicia una fase intermedia de seropositividad asintomática, que, generalmente, dura varios años, durante la cual la actividad proliferativa vírica persiste y se alcanza un equilibrio dinámico. La actividad replicativa vírica estaría limitada por factores relacionados con el hospedador (anticuerpos neutralizantes, linfocitos T citotóxicos) y por factores relacionados con el virus^(3,7-9). Aproximadamente 1 de cada 10.000 linfocitos CD4(+) circulantes estaría infectado, pero sólo en el 10% de éstos existiría actividad replicativa, siendo la carga vírica en los órganos linfoides de 10-100 veces superior a la circulante y con tendencia progresiva a igualarse. En la actualidad se ha demostrado que la vida media de los viriones libres es muy corta (aproximadamente 2 días) y que cada día, en la situación de equilibrio, se producen/destruyen unos 109 viriones, a la vez que cada día se producen/destruyen 2×10^9 linfocitos CD4(+) con infección productiva. El análisis de la cinética de la recuperación de los linfocitos CD4(+) en sangre periférica ha permitido calcular que, en situación de equilibrio, aproximadamente cada 15 días se renueva la totalidad de linfocitos CD4(+) circulantes. Todo ello somete al sistema inmunológico a una situación de permanente estrés durante años, lo que eventualmente acaba por «agotarlo». Dada la lentitud de todo este proceso, es presumible que pequeñas perturbaciones favo-

rables pudieran prolongarlo considerablemente y ello es lo que, probablemente, ocurre en los denominados progresores lentos o no progresores de la infección por VIH.

Los pacientes suelen estar asintomáticos, con o sin adenopatías, plaquetopenia o mínimos trastornos neurológicos. La probabilidad actuarial de que la infección progrese hacia estadios más avanzados sobrepasa, en los adultos, el 50% (el 80% en los niños) a los 7-10 años de haberse producido la infección, sin que existan diferencias importantes al agrupar a los pacientes según el mecanismo de transmisión. Además, existen amplias variaciones individuales, siendo la progresión más rápida cuando la primoinfección fue sintomática o cuando la cifra de linfocitos CD4(+) es baja poco tiempo después de la primoinfección. La probabilidad de aislar el virus a partir del plasma (como partícula vírica extracelular) y su concentración, así como el porcentaje de linfocitos CD4(+) infectados guardan una estrecha relación con la progresión de la enfermedad.

En esta fase hay un incremento de la actividad replicativa del virus (hasta 1 de cada 10 linfocitos puede

estar infectado) y la concentración de virus circulante es muy alta. Lo que probablemente ocurre en la realidad es que el sistema inmunológico ha agotado su capacidad para aclarar virus e ir reponiendo los linfocitos CD4(+). La arquitectura de los ganglios linfáticos está destruida, dejan de actuar como filtro, igualándose las cargas víricas de los órganos linfoides y la circulante. En esta situación se produce un nuevo equilibrio dinámico, pero en una situación en que la carga vírica es muy alta y la reserva de linfocitos CD4(+) muy baja y con una tendencia relativamente rápida al deterioro. Es posible que a partir de algún momento se llegue a una situación de «no retroceso», en la que el sistema inmunológico ya no puede recuperarse, incluso si se erradicara el virus.

Esta fase clínica o SIDA se caracteriza por una severa alteración del estado general «wasting syndrome», infecciones oportunistas, ciertos tipos de neoplasias y trastornos neurológicos. El pronóstico, a partir de este momento, al menos en los pacientes no tratados con antirretrovirales suele ser malo. La probabilidad de sobrevivir a los 3 años del diagnóstico de SIDA no acostumbra a ser superior al 15-30%.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Committee on Taxonomy of Viruses. Fifth Report. RIB Francki, CM Fauquet, DL Knudson, F Brown eds. *Arch Virol* 1991; Suppl 2.
2. Preston BD, Poiesz BJ, Loeb LA. Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. *Science* 1988;242:1168-1171.
3. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis and therapy. *Science* 1995;267:483-489.
4. Wei X, Gosh SK, Taylor ME, Johnson VA, et al. Viral dynamics in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:117-122.
5. 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;373:123-126.
6. Fauci AS. Multifactorial nature of HIV disease: implications for therapy. *Science* 1993;262:1011-1018.
7. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci A. The immunopathogenesis of HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:327-335.
8. Green WC. The molecular biology of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:308-317.
9. Piatak M Jr, Saag MS, Yang LC y cols. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993;259:1749-1754.