

Historia natural y clasificación de la infección por VIH-I.

Francisco J. Bueno Cañigral* y Arturo Artero Mora**

*Programa Municipal de Drogodependencias, Concejalía de Sanidad y Consumo, Ayuntamiento de Valencia. **Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

Resumen

El espectro de la infección por VIH varía ampliamente desde la infección asintomática hasta una fase de inmunodeficiencia celular grave. Factores dependientes del virus, del huésped y cofactores ambientales condicionan la gran variabilidad existente en la progresión a SIDA. La carga vírica y el nivel de linfocitos CD4+ se han perfilado como los parámetros más útiles para predecir la evolución a SIDA. En los últimos años con la introducción de la terapia antirretrovírica de alta eficacia se está observando un cambio en la historia natural de la infección, con un marcado descenso de la mortalidad por SIDA, apreciándose un incremento en la mortalidad por causas independientes del propio VIH, tales como hepatopatías y cáncer. En el presente trabajo se revisan las diferentes definiciones de SIDA y se analiza la necesidad de incorporar a los sistemas de vigilancia epidemiológica la notificación de la infección por VIH como complementaria a la de los casos de SIDA.

Palabras Clave

Historia natural de la infección Sida, mortalidad por Sida, hepatopatías y cáncer, definiciones del Sida, Sistema de vigilancia epidemiológica

Summary

The HIV infection change from to asymptomatic stadium to the serious cellular immunodeficiency. This variability is according characteristics of virus and guest and ambiromental factors. The more important parameter in prediction of AIDS evolution are virus load and the level of lymphocyte CD4+. Last years with introduction of high efficiency antiretroviral therapy we are observe a change at infection natural history, wit a important fall Aids mortality, we observed a mortality increase by cause HIV independent, like hepatic illnesses and cancer. At the present article we review different Aids definitions and analyse necessity to incorporate new epidemiological vigilant system to the notify of HIV Infection like complementary AIDS cases.

Correspondencia a:

Francisco J. Bueno Cañigral. Avd. Navarro Reverter, 17, bajo. - 46004 Valencia.



Key Words

Natural history of Aids infection, mortality by Aids, hepatic illnesses and cancer, Aids definitions, Epidemiological vigilant system

La descripción de cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en varones homosexuales en Los Angeles llevó al reconocimiento oficial de la epidemia de SIDA en Estados Unidos, hace ahora 21 años. Desde entonces los avances en el conocimiento de la infección del VIH superan a los conseguidos frente a cualquier otro patógeno humano. En los últimos cinco años la introducción de la terapia antirretrovírica de alta eficacia en los países desarrollados ha reducido de forma significativa la mortalidad por SIDA y ha cambiado la historia natural de la infección VIH.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN VIH

El espectro de la infección por VIH varía ampliamente desde la infección asintomática hasta la inmunodeficiencia grave, con infecciones oportunistas y tumores, característica de la fase de SIDA. El VIH causa un deterioro progresivo del sistema inmune, principalmente a través de la depleción de los linfocitos CD4+.

Inicialmente, la infección por el VIH cursa con una intensa viremia que se acompaña de una destrucción de linfocitos CD4+. La respuesta inmune generada consigue en unas semanas descender esta viremia, coincidente con un nivel creciente de anticuerpos y un mayor nivel de actividad antiviral mediada por linfocitos CD8+, permitiendo que el sujeto infectado entre en una fase asintomática que

se mantiene durante años. En esta fase persiste la replicación vírica y el descenso paulatino de linfocitos CD4+, hasta que tiene lugar en las fases finales un aumento de la carga vírica y un mayor descenso de los linfocitos CD4+, con infecciones oportunistas y tumores definitorios del SIDA.

Estudios observacionales realizados en varones homosexuales antes de la disponibilidad de tratamiento antirretrovírico permitieron conocer que el tiempo medio desde el comienzo de la infección hasta el desarrollo del SIDA era de 10 años y la esperanza de vida de 12 años, si bien existía una gran variabilidad individual.

La historia natural de los usuarios de drogas por vía parenteral está menos bien establecida, pero probablemente es similar a la de los varones homosexuales. El pronóstico de la infección por VIH en usuarios de drogas por vía parenteral quienes mantienen su adicción activa es probablemente peor que en otros colectivos, debido a un menor uso de los servicios sanitarios, mala adherencia al tratamiento, malnutrición y mayor tasa de infecciones oportunistas (Bartlett, 1999).

El riesgo de progresión a SIDA entre las personas infectadas por VIH puede establecerse a partir del recuento de linfocitos CD4+ y de la carga vírica del VIH. En la tabla I se representa la progresión a SIDA en función de estos parámetros (Mellors et al, 1995). La intensidad de la replicación vírica, evaluada tras un periodo de 6 a 12 meses de la infección en que se alcanza un estado más o



Tabla 1.- Porcentaje de personas que progresan a SIDA a los 3 y 9 años, según el número de linfocitos CD4+ y de la carga vírica.

Carga vírica	CD4+<350	CD4+<500 y >350	CD4+>500
1.500-7.000	0/30,6	4,4/46,9	2,3/33,2
7.001-20.000	8/65,6	5,9/60,7	7,2/50,3
20.001-55.000	40,1/86,2	15,1/78,6	14,6/70,6
>55.000	72,9/95,6	47,9/94,4	32,6/76,3

Según Mellors et al, Ann Intern Med, 1995.

menos estable de replicación del virus, se relaciona con la tasa de progresión a SIDA en las personas infectadas por VIH. De tal forma, que aquellos sujetos con mayores niveles de ARN vírico en plasma progresan más

rápidamente a un SIDA, mientras que en aquellos con niveles más bajos la probabilidad de progresar a SIDA en un periodo de tiempo determinado es menor:

Tabla 2.- Relación entre linfocitos CD4+ y principales procesos infecciosos.

CD4+	Infecciones asociadas
>500/mm ³	Vaginitis candidiasica
200-500/mm ³	Tuberculosis pulmonar, neumonía bacteriana, herpes zoster, candidiasis orofaríngea, sarcoma de Kaposi, LVO.
<200/mm ³	Tuberculosis extrapulmonar, neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , leucoencefalopatía multifocal progresiva
<100/mm ³	Toxoplasmosis cerebral, meningitis criptocócica, esofagitis candidiasica, microsporidiosis, herpes simples diseminado
<50/mm ³	CMV diseminado, MAC diseminado



Tabla 3.- Condiciones incluidas en la definición de caso SIDA de 1993 para adultos y adolescentes.

**Condiciones incluidas en la definición de SIDA
para adultos y adolescentes de 1993**

Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar

Candidiasis esofágica

Cáncer cervical invasor*

Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar

Criptococosis extrapulmonar

Criptosporidiasis crónica intestinal (duración > 1 mes)

Enfermedad por CMV (distinta de la hepática, esplénica o pulmonar)

Retinitis por CMV (con pérdida de visión)

Encefalopatía por VIH

Herpes simples, úlceras crónicas (duración > 1 mes), bronquitis, neumonitis, esofagitis

Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar

Isosporidiasis crónica intestinal (duración > 1 mes)

Sarcoma de Kaposi

Linfoma de Burkitt o equivalente

Linfoma cerebral primario

Infección por *Micobacterium avium-intracellulare complex* o *Mycobacterium kansasii* diseminada o extrapulmonar

Tuberculosis pulmonar*

Tuberculosis extrapulmonar o diseminada

Infección por otras especies de micobacterias, diseminada o extrapulmonar

Neumonía por *Pneumocystis carinii*

Neumonía recurrente

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Septicemia recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*

Toxoplasmosis cerebral

Síndrome consuntivo por VIH

Estas 3 condiciones fueron añadidas a la definición previa de SIDA de 1987.



La infección por el VIH abarca un espectro clínico que comienza con el síndrome retrovívico agudo, seguido por una fase asintomática de duración prolongada y posteriormente por la fase sintomática precoz y finalmente por el SIDA.

El diagnóstico de la infección por VIH con frecuencia tiene lugar años después de la infección inicial, debido a que el síndrome retrovívico agudo se presenta con síntomas inespecíficos de escasa gravedad y sigue un curso autolimitado. Tras la infección aguda y antes de la aparición de anticuerpos, el VIH puede aislarse de múltiples líquidos corporales, tales como sangre, líquido cefalorraquídeo o secreciones genitales, y del tejido linfoide. Probablemente, esta amplia diseminación del virus es la responsable de la gran variedad de manifestaciones clínicas que pueden observarse durante esta fase de la infección (Vergis y Mellors, 2000).

El síndrome retrovívico agudo es percibido por el propio paciente en un 40 a 90% de los casos, tras un periodo de tiempo tras la exposición al virus que suele oscilar entre 2 y 4 semanas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: fiebre (97%), linfadenopatía (77%), faringitis (73%), rash cutáneo (70%) y artromialgias (58%) (Clark et al, 1991).

Durante la fase aguda de la infección se produce un descenso de linfocitos CD4+ en sangre, pudiendo llegar en algunos casos a niveles similares a los que se observan en las últimas fases de la infección, con un nadir a los 9 días después de la aparición de los síntomas. Tras varias semanas tiene lugar un aumento de linfocitos CD8+ y se produce una inversión del cociente CD4+/CD8+.

La duración de los síntomas del síndrome agudo suele ser menor de 2 semanas. Se ha propuesto que aquellos casos con una ma-

yor duración de los síntomas o con síntomas de mayor intensidad evolucionarían más rápidamente hacia SIDA, ya que se ha observado una asociación de estos casos con niveles más elevados de carga vírica tras la seroconversión (Pedersen et al, 1997).

La intensa replicación vírica característica de la fase aguda deja paso a una fase de latencia clínica en la que persiste la replicación vírica, si bien la producción de viriones se sitúa en niveles de 10^3 a 10^5 (Coffin, 1995). Existe una gran variabilidad individual en la progresión a SIDA. Algunos casos conocidos como *Long-term non-progressors*, o LTNP, permanecen asintomáticos durante periodos prolongados de tiempo y con linfocitos CD4+ > 500, sin recibir tratamiento antirretrovívico. El análisis de las características virológicas y de la respuesta inmune de estos casos sugiere que en ellos sí tendría lugar una progresión hacia el SIDA, pero de una forma mucho más lenta que en la mayoría de sujetos infectados por el VIH (Clotet et al, 1995, Gatell et al, 2000).

Diversos factores condicionan la velocidad de progresión de la infección VIH hasta el SIDA. Estos factores comprenden cofactores ambientales, tales como microorganismos y uso de drogas; propiedades del propio VIH, como la cuantía de partículas víricas transmitidas o la capacidad de la cepa vírica para inducir sincitios; y factores del huésped, como las moléculas HLA, polimorfismos genéticos en los correceptores del VIH y en sus ligandos o distintos alelos de la interleukina 10 (Soriaño et al, 1999, Shin et al, 2000, Gao et al, 2001). Los mecanismos mediante los que los linfocitos CD4+ descienden en la fase asintomática de la infección VIH sólo se conocen parcialmente. La correlación inversa entre aumento de la carga vírica y el descen-



so de linfocitos CD4+ describe a veces curvas de cinética compleja que sugieren la presencia de otros factores influyendo sobre la correlación entre lisis de linfocitos infectados y producción de nuevas partículas de virus (Medrano et al, 2001).

La infección sintomática precoz se caracteriza por la aparición de manifestaciones clínicas, que si bien no están incluidas en la definición de SIDA si son indicativas de un cierto grado de inmunodeficiencia y habitualmente se presentan con cifras de linfocitos CD4+ < 500/mm³. Las manifestaciones más comunes en esta fase son la candidiasis oral, leucoplasia vellosa oral, herpes zoster; herpes simples recurrente, condilomas acuminados, úlceras aftosas y trombocitopenia. En los años ochenta a estas manifestaciones se les incluía dentro de la denominación de pre-SIDA o complejo relacionado con el SIDA (Abrams, 1988).

La cuantificación de los linfocitos CD4+ constituye el principal factor para predecir el

riesgo de infecciones oportunistas a lo largo de la infección por VIH. En la tabla 2 se representan las infecciones más comunes en función del recuento de linfocitos CD4+.

La historia natural de la infección por VIH sufre un cambio significativo en los países desarrollados a partir de 1996 con la introducción de la terapia antirretrovírica de alta eficacia (Palella et al, 1998). Con la introducción de pautas de tratamiento que incluían un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos se produce un descenso notable de la evolución a SIDA y de la mortalidad. Aunque quizá el avance más notable ha sido la reducción en la transmisión materno-fetal del VIH (Gottlieb, 2001). Al mismo tiempo que se han producido estos cambios en la historia natural de la infección por VIH comienza a observarse un incremento de mortalidad atribuible a causas independientes de la propia infección por el VIH, tales como cáncer, enfermedad hepática o cardiopatía isquémica (Artero, 2001).

Tabla 4.- Clasificación de la infección por VIH de los CDC de 1993.

Categorías según linfocitos CD4+	Categorías clínicas		
	A Asintomático Síndrome agudo, LGP	B Sintomático no A ni B	C Condiciones indicativas de SIDA
1. $\geq 500/\mu\text{L}$	A1	B1	C1
2. 200-499/ μL	A2	B2	C2
3. $\leq 200/\mu\text{L}$	A3	B3	C3

Condiciones indicativas de SIDA.



CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN VIH

La primera definición de SIDA tuvo un carácter marcadamente epidemiológico, primando la especificidad sobre la sensibilidad, y persiguiendo evaluar la tendencia de un nuevo síndrome cuya causa se desconocía. En esta primera definición de 1982 los CDC enumeraban las infecciones oportunistas y los tumores indicativos de una inmunodeficiencia celular subyacente tras haber excluido causas conocidas de inmunodeficiencia (CDC, 1982).

Tras esta primera definición inicial de SIDA se produjeron diversas modificaciones de la misma en 1985, 1987 y 1993 (CDC, 1985, CDC, 1987, CDC, 1992). Todas ellas conllevaron un incremento en el número de casos diagnosticados de SIDA. La definición de SIDA ha servido como una herramienta valiosa para monitorizar y anticipar tendencias en la morbilidad por el VIH. Aunque con la implementación de la terapia antirretrovírica de alta eficacia en los últimos años, cada vez se hace más necesario un desplazamiento en los sistemas de vigilancia epidemiológica desde la notificación de caso SIDA al de la infección por VIH.

En la tabla 3 se enumeran las condiciones incluidas en la definición de caso SIDA de 1993. El cáncer cervical invasor, la neumonía recurrente y la tuberculosis extrapulmonar se añadieron como criterios de SIDA, así como el recuento de linfocitos CD4+ < 200/mm³. De esta forma se incrementó notablemente la proporción de sujetos infectados por VIH que fueron considerados como SIDA respecto a la clasificación previa de los CDC de 1987.

Pese a la enorme importancia que han tenido las definiciones de caso SIDA para la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, el establecimiento de medidas preventivas y la asignación de recursos sanitarios, con la disponibilidad de pruebas serológicas para diagnosticar la infección por VIH surgieron diversos sistemas de clasificación de la infección en los que se pretendía recoger el espectro global de la infección por el VIH. Entre estos sistemas de clasificación cabe destacar el establecido por los CDC en 1986 (CDC, 1986), que fue ampliamente utilizado durante años debido a su sencillez y facilidad de aplicación, hasta que en 1993 fue reemplazado por una nueva clasificación de los CDC (CDC, 1992).

En la tabla 4 se representa la clasificación de los CDC de 1993. Con esta clasificación un sujeto infectado por VIH puede englobarse en una de las nueve categorías que resultan de cruzar su situación clínica con el estado inmunológico que presenta. Las tres categorías inmunológicas se establecen según que el recuento de linfocitos CD4+ sea ≥ 500 /mL, entre 200-499/mL, o ≤ 200 /mL. Las tres categorías clínicas se identifican como A, B y C. En la categoría A se incluyen a los pacientes con la infección aguda, los sujetos asintomáticos y a aquellos con linfadenopatía generalizada persistente. En la categoría B se incluyen a pacientes con enfermedades relacionadas con el VIH o con procesos cuya evolución o tratamiento puede verse complicado por el VIH, pero no diagnósticos de SIDA, tales como: herpes zoster multimetamérico o recurrente, leucoplasia vellosa oral, candidiasis oral o vulvovaginal persistente, displasia cervical o carcinoma *in situ*, angiomatosis bacilar, listeriosis, fiebre o



diarrea de más de un mes de evolución, púrpura trombocitopénica idiopática. La categoría C comprende las condiciones incluidas en definición de SIDA (tabla 3). Esta clasificación ha sido ampliamente utilizada en estudios clínicos y epidemiológicos y es una herramienta útil para la realización de ensayos clínicos y para delimitar la historia natural de la infección.

* Estas 3 condiciones fueron añadidas a la definición previa de SIDA de 1987.

BIBLIOGRAFÍA

- Abrams D.I.** (1988). The pre-AIDS syndromes. Asymptomatic carries, thrombocytopenic purpura, persistent generalized lymphadenopathy, and AIDS-related complex. *Infect Dis Clin North Am*, 2, 343-351.
- Artero A.** (2001). El SIDA en el adulto. Historia natural de la infección. Clasificación y criterios de SIDA. Cambios con la terapia antirretrovírica de alta eficacia (TAAE). En: Bueno F.J. y Nájera R. (Eds.), *Salud Pública y SIDA*, Madrid: Ediciones Doyma SL.
- Bartlett J.G.** (1999). *Medical management of HIV infection*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Clark S.J., Saag M.S., Decker W.D., Campbell-Hill S., Roberson J.L., Veldkamp P.J., et al.** (1991). High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 324, 954-960.
- Centers for Diseases Control and Prevention.** (1982). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 31, 507-508, 513-514.
- Centers for Diseases Control and Prevention.** (1985). Revision of the case definition of acquired immune deficiency syndrome for national reporting-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 34, 373-375.
- Centers for Diseases Control and Prevention.** (1986). Classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 35, 334-349.
- Centers for Diseases Control and Prevention.** (1987). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immune deficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 36 (Suppl), S1-S15.
- Centers for Diseases Control and Prevention.** (1992). 1993 Revised Classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 41 (RR-17), 1-19.
- Clotet B., Ruíz L., Ibañez A.** (1995). Long term survivors of human immunodeficiency virus type I infection. *N Engl J Med*, 332, 146-148.
- Coffin J.M.** (1995). HIV population dynamics *in vivo*: implications for genetics variation, pathogenesis and therapy. *Science*, 267, 483-489.
- Gao X., Nelson G.W., Karacki P., Martin M.P., Phair J., Kaslow R.** (2001). Effect of a single amino acid change in MHC class I molecules on the rate of progression to AIDS. *N Engl J Med*, 344, 1668-1675.
- Gatell J.M., Blanco J.L., Soriano A., Tortajada C., Lozano L., García F., et al.** (2000). Historia natural, clasificación y pro-



nóstico de la infección por VIH-I. En: Gatell J.M., Clotet B., Podzamczar D., Miró J.M., Mallolas J. (Eds.), Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 6ª ed, Barcelona: Masson.

Gottlieb M.S. (2001). AIDS – Past and future. *N Engl J Med*, 344, 1788-1791.

Medrano L., Pérez-Álvarez L., Cuevas L., Villahermosa M.L., Nájera R. (2001). Patogenia de la infección por el VIH-I. En: Bueno F.J y Nájera R. (Eds.), Salud Pública y SIDA, Madrid: Ediciones Doyma SL.

Mellors J.W., Kingsley L.A., Rinaldo C.R., Todd J.A., Hoo B.S., Kokka R.P., et al. (1995). Quantitation of HIV-I RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med*, 122, 573-579.

Palella F.J., Delaney K.M., Moorman A.C., Loveless M.O., Fuhrer J., Satten G.A., et al. (1998). Declining morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 338, 853-860.

Pedersen C., Katzenstein T., Nielsen C., Lundgren J.D., Gerstoft J. (1997). Prognostic value of HIV-RNA levels at virologic steady state after seroconversion: Relation to CD4 cell count and clinical course of primary infection. *J Acquir Immun Defic Syndr Hum Retrovirol*, 16, 93-99.

Soriano V., Martín R., del Romero J. (1999). Cofactores, Progresores rápidos y lentos. En: Soriano V. y Gonzalez-Lahoz J. (Eds.), Manual del SIDA, 3ª ed, Madrid: IDEPSA.

Shin H.D., Winkler C., Stephens J.C., Bream J., Young H., Goedert J.J., et al. (2000). Genetic restriction of HIV-I pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 14467-14472.

Vergis E.V., Mellors J.W. (2000). Natural history of HIV-I infection. *Infect Dis Clin North Am*, 14, 809-825.
