

## Estudio del paciente con infección por VIH

Juan Carlos Tobón Pereira<sup>1</sup>, Ana Isabel Toro Montoya<sup>2</sup>

**Resumen:** el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causal del SIDA. Más de 30 millones de personas en el mundo padecen esta infección. Hasta la fecha se han caracterizado dos tipos de virus: el VIH-1, el cual es el tipo que predomina a nivel mundial, y el VIH-2, ubicado hasta el momento sólo en África occidental. El virus infecta hombres y mujeres igualmente y es una causa muy importante de mortalidad en los adultos jóvenes. El VIH es uno de los patógenos humanos más variables genéticamente, lo cual hace el desarrollo de vacunas difícil. La transmisión heterosexual continúa siendo la principal forma de transmisión y corresponde al 85% de todas las infecciones. La introducción al mercado de los inhibidores de proteasa y de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa en 1995 inició la era de la terapia antirretroviral altamente potente (HAART), lo cual ha tenido como resultado una disminución marcada en la morbilidad y mortalidad asociadas con la enfermedad; sin embargo, la erradicación del virus una vez la persona ha sido infectada, continúa siendo imposible. La comprensión detallada de este agente patógeno es fundamental para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección.

**Palabras clave:** VIH, epidemiología, patogénesis, clínica, diagnóstico, tratamiento.

**Tobón-Pereira JC, Toro-Montoya AI.** Estudio del paciente con infección por VIH. *Medicina & Laboratorio* 2008; 14: 11-42.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 66. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®.

Recibido el 20 de noviembre, 2007; aceptado el 9 de enero, 2008.

Aunque no hay reportes oficiales acerca de la presencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en el siglo XIX, mucho se especula en la literatura médica de aquella época sobre la aparición de la enfermedad, con descripciones explícitas que relataban el deterioro progresivo y fatal de personas que morían sin diagnóstico [1]. El SIDA fue reconocido en el verano de 1981 en los Estados Unidos, cuando el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) reportó la ocurrencia inexplicable de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes llamado *Pneumocystis carinii*) y del sarcoma de Kaposi en homosexuales previamente sanos. En pocos meses la enfermedad fue reconocida en hombres y mujeres usuarios de drogas intravenosas y poco después en receptores de transfusiones sanguíneas y en hemofílicos. A medida que el patrón epidemiológico de la enfermedad era evidente, se consideró seriamente la presencia de un agente infeccioso transmisible por contacto sexual (homosexual y heterosexual) y la sangre, o productos que la contenían, eran la causa más probable de la epidemia [2].

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue aislado en 1983 de un paciente con linfadenopatía [3] y finalmente se demostró claramente en 1984 como el agente causal del SIDA [4].

1. Médico Especialista en Medicina Interna. Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovascular, Hospital San Vicente de Paúl. Medellín, Colombia. juantope@hotmail.com

2. Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Máster en Virología. Coordinadora Científica, Editora Médica Colombiana S.A. Medellín, Colombia. infoedi@edimeco.com

En 1985 se desarrolló una prueba de ELISA para su diagnóstico [5], la cual llevó a una apreciación del alcance de la epidemia, inicialmente en los Estados Unidos y otras naciones desarrolladas, y posteriormente en los países en vía de desarrollo.

Desde entonces, el SIDA se ha convertido en una epidemia mundial. De acuerdo con UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), a diciembre del 2007, más de 30 millones de personas están infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo y más de dos millones de personas murieron el año pasado a consecuencia del SIDA [6], como se observa en la **tabla 1**.

El SIDA consiste en un conjunto de síntomas e infecciones como resultado de una deficiencia en el sistema inmune. El curso de la infección por VIH varía de persona a persona, unos pacientes pueden tener la progresión de la enfermedad esperada, en tanto que en otros pacientes puede ser o más rápida o más lenta que lo normal, dependiendo de factores del virus y del hospedero [7, 8]. La transmisión del VIH puede darse principalmente por contacto sexual, exposición a sangre contaminada y por transmisión de madre a hijo [9-11].

Con el advenimiento de los antirretrovirales, en especial de la terapia HAART (por *Highly Active Antiretroviral Therapy*), la infección por VIH ha tenido un cambio radical y hoy en día se observan en los pacientes menos condiciones asociadas al SIDA como son la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* o la retinitis por citomegalovirus [12]. Sin embargo, a pesar de todos los avances terapéuticos alcanzados en la última década, una vez una persona ha sido infectada por el VIH, es imposible erradicarle el virus.

En este módulo se describen los aspectos más importantes del VIH y del SIDA, incluyendo la epidemiología, la patogénesis, la clínica, las pruebas diagnósticas y el manejo del paciente infectado. Finalmente, se hará una breve mención de los avances de las vacunas hasta el momento.

## Agente etiológico

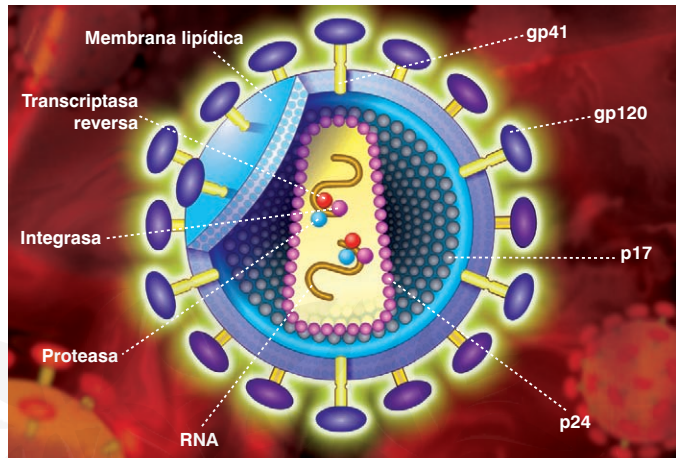
Se han descrito dos tipos de VIH: el tipo 1 (VIH-1) que fue descrito por primera vez en 1983 [3, 13] y es el tipo predominante a nivel mundial, y el tipo 2 (VIH-2) que fue descrito en 1986 [14], el cual no sólo es menos infeccioso que el VIH-1, sino que se encuentra prácticamente confinado a los países de África occidental al sur del Sahara [15, 16]. Debido a que actualmente el VIH-1 es la principal causa de SIDA en el mundo, este módulo se enfocará en el VIH-1.

**Tabla 1.** Estadísticas regionales del VIH y SIDA, 2007. Tomado y adaptado de **UNAIDS**. AIDS Epidemic Update. December 2007

	Adultos y niños que viven con el VIH	Nuevas infecciones por el VIH en adul- tos y niños	Prevalencia en adultos (%)	Muertes de adultos y niños por SIDA
África subsahariana	22,5 millones	1,7 millones	5,0%	1,6 millones
Oriente medio y África del Norte	380.000	35.000	0,3%	25.000
Asia meridional y suroriental	4,0 millones	340.000	0,3%	270.000
Asia oriental	800.000	92.000	0,1%	32.000
Oceanía	75.000	14.000	0,4%	1.200
América Latina	1,6 millones	100.000	0,5%	58.000
Caribe	230.000	17.000	1,0%	11.000
Europa oriental y Asia central	1,6 millones	150.000	0,9%	55.000
Europa occidental y central	760.000	31.000	0,3%	12.000
América del Norte	1,3 millones	46.000	0,6%	21.000
Total	33,2 millones	2,5 millones	0,8%	2,1 millones

El VIH es un lentivirus que pertenece a la familia de los retrovirus. Las infecciones por lentivirus se caracterizan por presentar un curso crónico de la enfermedad, un período largo de incubación, una replicación persistente del virus y compromiso del sistema nervioso central [17].

Los retrovirus son virus de cadena sencilla de RNA con polaridad positiva y envueltos, que poseen una enzima, la transcriptasa reversa, que les permite convertir el RNA en DNA, para poder integrarlo al genoma de la célula del hospedero, como se analizará a continuación.

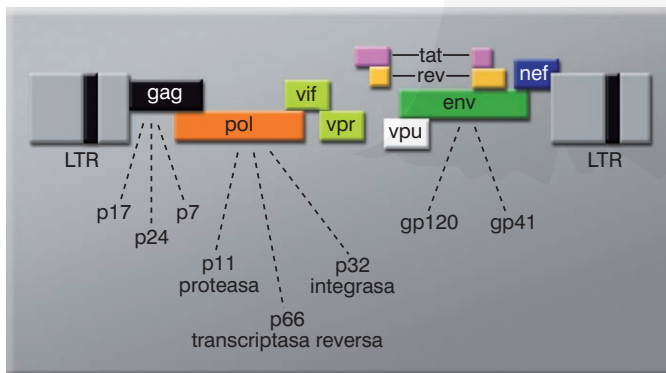


**Figura 1.** Componentes estructurales del virus de la inmunodeficiencia adquirida humana (VIH).

## Estructura y genoma viral

La partícula viral de VIH posee un diámetro aproximado de 100 a 120 nm y está rodeado de una membrana lipoproteica o envoltura que se origina de la membrana celular de la célula que infecta y la cual tiene embebidas unas glicoproteínas, la gp120 y la gp41, necesarias para hacer el contacto inicial y adherirse a la célula del hospedero a invadir. La partícula viral está compuesta por dos copias idénticas de RNA de cadena simple positiva, que junto con unas enzimas necesarias para la replicación viral (transcriptasa reversa p66, proteasa p11 e integrasa p32), están rodeadas por una capa protectora en forma de cono llamada cápside, compuesta a su vez por 2.000 copias de la proteína viral p24. Finalmente, la cápside está rodeada por una matriz proteica (p17) que asegura la integridad de la partícula viral [18]. En la **figura 1** se observa la estructura del VIH.

El genoma del VIH, como ya se mencionó, está compuesto por dos copias de RNA de cadena simple con polaridad positiva. El RNA codifica para nueve genes que son: *gag*, *pol* y *env*, los



**Figura 2.** Representación esquemática de los genes del virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH).

cuales tienen la información para producir las proteínas estructurales para las nuevas partículas virales, y los otros seis genes, *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* y *vpu*, son genes reguladores para proteínas que controlan la habilidad del VIH para infectar las células, para la replicación viral y para producir enfermedad. En los extremos se encuentran dos regiones conocidas como LTR (por *Long Terminal Repeat*) que le sirven al virus para integrarse al genoma de la célula que

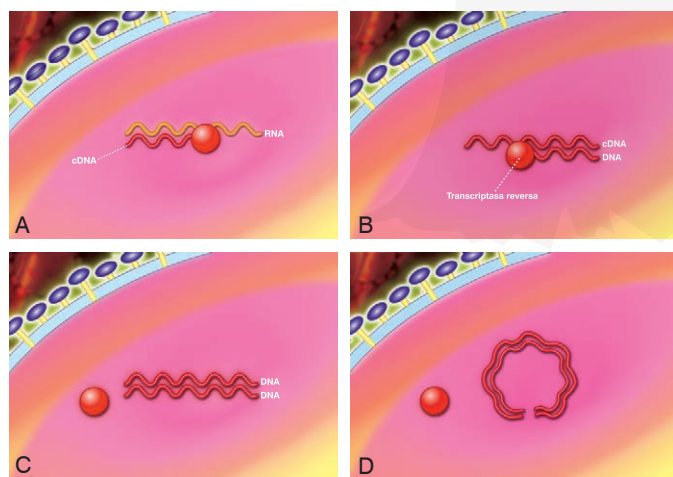
invade [18]. El esquema del genoma viral se observa en la **figura 2**.

## Replicación viral

Para que el virus se pueda replicar, debe invadir una célula. El primer paso es la adherencia a la célula hospedera mediante la interacción de la glicoproteína gp120 viral y el receptor CD4 en la célula hospedera [19, 20], como se observa en la **figura 3**. La molécula CD4 se encuentra en la superficie celular del 60% de los linfocitos T, en los precursores de los linfocitos T que se encuentran en la médula ósea

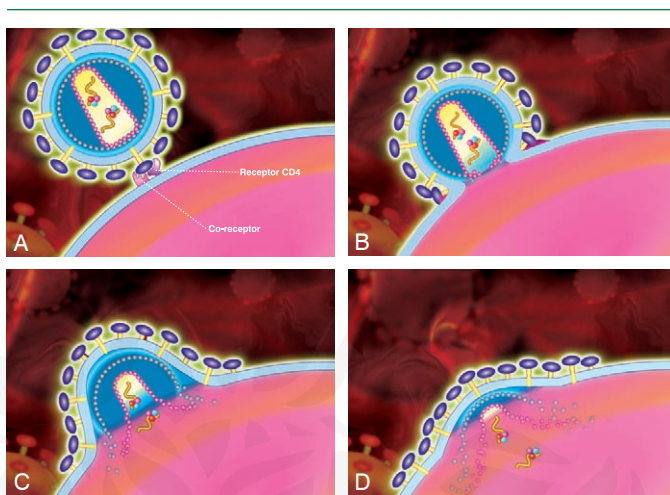
y en el timo, en monocitos y macrófagos, en células dendríticas y microglia del sistema nervioso central [21]. Además de la interacción de estas dos moléculas, debe también haber un co-receptor en la membrana de la célula [22] como el CXCR4 [23] y el CCR-5 [24, 25]. Esta interacción en dos etapas permite proteger el sitio de unión de la glicoproteína gp120 de los anticuerpos neutralizantes. Después de la adherencia, la envoltura viral y la membrana celular del hospedero se fusionan, teniendo como resultado la entrada del material genético y componentes virales a la célula [26].

Una vez que el RNA viral es liberado al citoplasma de la célula, la enzima viral transcriptasa reversa hace una copia de DNA (cDNA) a partir del genoma RNA y en la medida en que el cDNA se va formando, la enzima va degradando la cadena de RNA. Posteriormente se forma una cadena complementaria de DNA dando como resultado un segmento de cadena doble de DNA que unirá sus extremos de forma no-covalente, como se observa en la **figura 4**. El DNA se desplaza hacia el núcleo y se inserta al material genético de la célula del hospedero con la ayuda de



**Figura 4.** Replicación del material genético viral.

la enzima viral integrasa [18, 27]; en este momento el DNA viral se conoce como DNA proviral (ver **figura 5**). Para que el DNA viral se integre al genoma de la célula hospedero, ésta debe estar activada. La activación puede darse como resultado después de la estimulación con antígenos, por vacunas o por infecciones oportunistas. En caso de que las células no estén activadas, el DNA proviral se mantendrá en un estado latente, convirtiéndose en un reservorio importante de virus, ya que los antivirales no tienen la capa-

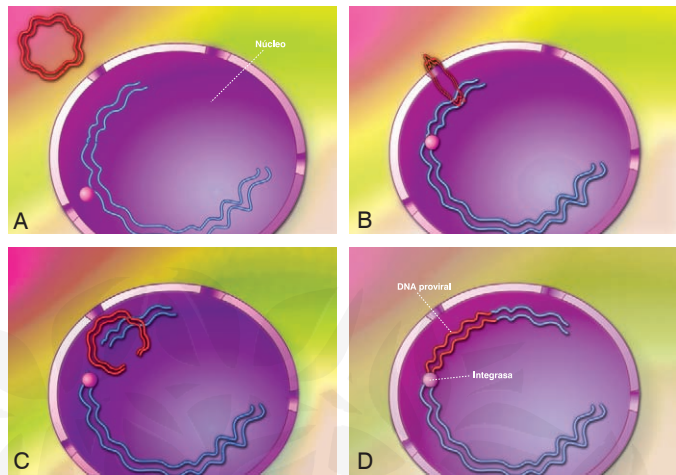


**Figura 3.** Adherencia de la partícula viral al receptor CD4 en la superficie de la célula. Fusión de las membranas del virus y la célula, y entrada del material genético y componentes virales al interior de la célula.



cidad de actuar en estos virus latentes que eventualmente podrían activarse si se suspende la terapia [18].

Vale la pena resaltar que la replicación de los retrovirus se caracteriza por una tasa alta de mutación espontánea, con un promedio de una mutación por genoma por ronda de replicación [28, 29], lo cual hace que existan muchas variantes del VIH en un mismo paciente, generando muchos inconvenientes al momento de desarrollar una terapia efectiva.



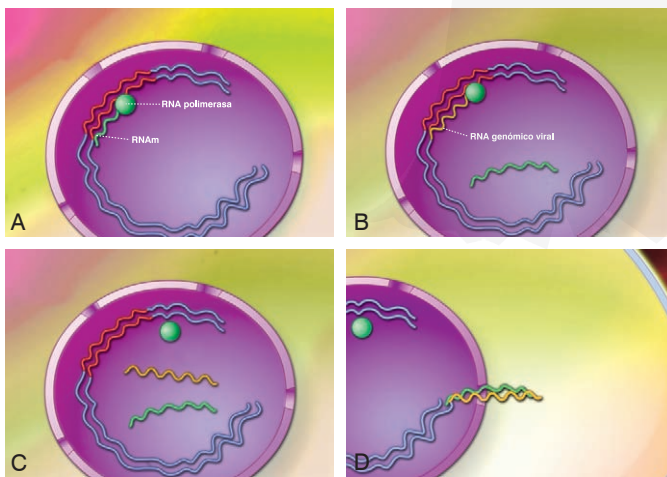
**Figura 5.** Integración del DNA proviral al material genético de la célula.

Después de la integración, el DNA proviral puede permanecer latente o puede sintetizar RNA mensajero (RNA<sub>m</sub>) y RNA genómico para producir nuevas partículas virales, como se esquematiza en la **figura 6**. Las copias de RNA salen del núcleo; el RNA mensajero es traducido para producir enzimas y proteínas estructurales virales, con la ayuda de varias proteínas celulares y la enzima viral proteasa [18]. Entre las proteínas producidas están la gp120 y la gp41, las cuales se dirigen a la membrana de la célula hospedera, en tanto que las demás proteínas, enzimas y material genético son encapsulados para formar la partícula viral que finalmente saldrá de la célula por gemación, llevando consigo la envoltura de la membrana celular hospedera, con las proteínas gp120 y gp41 embebidas en la membrana, como se observa en la **figura 7**.

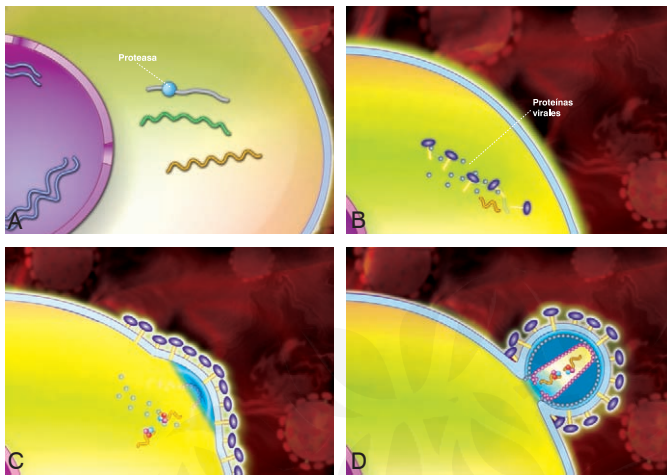
## Epidemiología

Hasta el momento se han identificado tres grupos del VIH-1 en humanos, dependiendo de variaciones en el gen env: M, N y O. El grupo M es el más prevalente y el responsable casi por completo (alrededor del 90%) de la pandemia mundial de VIH/SIDA, en tanto que los grupos O y

N han permanecido endémicos en Camerún, siendo más común el O que el N [30]. El grupo M ha sido dividido a su vez en 9 subtipos llamados A, B, C, D, F, G, H, J y K. Ocasionalmente dos virus de diferentes subtipos pueden infectar una misma célula en una persona y mezclar su material genético para crear un nuevo virus híbrido (por un proceso similar a la reproducción sexual, que se ha denominado "sexo viral"). La coinfección puede darse de dos formas: la infección simultánea con dos subtipos diferentes, llamada



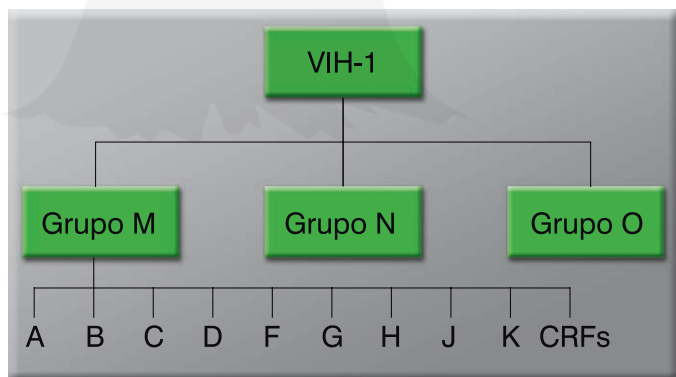
**Figura 6.** Producción del RNA mensajero (RNA<sub>m</sub>) y RNA genómico viral.



**Figura 7.** Ensamblaje y gemación de las nuevas partículas virales.

muestran una disminución más rápida del número de células CD4 que las personas infectadas con los subtipos A, B, C o D. Otro estudio mostró cómo las mujeres infectadas por el subtipo A desarrollaban con menos frecuencia SIDA que las infectadas por los otros subtipos [32]. La **figura 8** muestra los diferentes niveles de la clasificación del VIH-1 y la **figura 9** la distribución mundial de los diferentes subtipos. Los subtipos E e I han sido renombrados como formas recombinantes circulantes CRF01 y CRF04, respectivamente, en vez de subtipos [33].

Desde su aparición hace más de 25 años, más de 60 millones de personas han sido infectadas por este retrovirus y 25 millones han muerto de SIDA [34]. De acuerdo con UNAIDS [6], en el 2007 ocurrieron más de 6.800 infecciones nuevas por VIH al día en el mundo; de ellas, más del 96% se presentaron en países de escasos recursos y alrededor del 17% en niños menores de 15 años. La pandemia del VIH continúa siendo un problema para la salud pública; sin embargo, después del análisis epidemiológico del 2007 se encontró que la prevalencia mundial de la infección por VIH (porcentaje de personas infectadas por el virus) se mantiene en el mismo nivel, aunque el número total de personas infectadas por el VIH esté en aumento debido a la acumulación continua de nuevos casos con una mayor supervivencia de los ya infectados (por los avances y el mayor acceso a la terapia antirretroviral), medidos en el marco de una población mundial en crecimiento constante. En la **tabla 1** se mostraron los datos regionales. La prevalencia y la incidencia de VIH/SIDA varían considerablemente de continente a continente, de país a país y de región a región. África subsahariana continúa siendo la región más gravemente afectada, donde el SIDA todavía es la causa principal de mortalidad. Más de dos de cada tres (68%) adultos y aproximadamente el 90% de los niños infectados por VIH viven en esta región, y más de tres de cada cuatro (76%) muertes por SIDA en el 2007 se produjeron allí [35].



**Figura 8.** Clasificación del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).



**Figura 9.** Distribución mundial de los diferentes subtipos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

## Transmisión

El VIH es transmitido por contacto tanto homosexual como heterosexual; por la sangre o por productos derivados de ella; y por madres infectadas a sus infantes ya sea intraparto, perinatal o por la leche materna. Son varios los factores de riesgo que facilitan la transmisión del VIH; entre ellos, la prevalencia de la infección en una población dada, la promiscuidad, las prácticas sexuales, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, y el uso y consumo de drogas y alcohol [31].

### Transmisión sexual

Es el modo predominante de transmisión en todo el mundo. La transmisión sexual puede ocurrir cuando las secreciones sexuales de una persona infectada se ponen en contacto con la mucosa oral, genital o anal de otra persona. En Estados Unidos alrededor del 50% de las infecciones nuevas por VIH se presentan entre hombres que tienen sexo con hombres y el 32% se transmite en relaciones heterosexuales [36]. En el resto del mundo la transmisión heterosexual predomina claramente [6].

La infectividad de una persona depende de la carga viral que tenga en el momento: a mayor carga viral, mayor probabilidad de infectar al compañero sexual [11]. La presencia del VIH ha sido demostrada en el líquido seminal dentro y fuera de células mononucleares y se concentra particularmente en situaciones en las cuales se encuentra incrementado el número de linfocitos y monocitos en el fluido, como en estados inflamatorios genitales, incluyendo la uretritis y la epididimitis [37]. El virus ha sido demostrado igualmente en el frotis cervical y en el fluido vaginal. La mayor probabilidad de transmisión en hombres que tienen sexo con hombres nos obliga a definir el término intercurso anal, que provee al menos dos modalidades de infección: (1) inoculación directa en el torrente circulatorio en casos de desgarros traumáticos en la mucosa anal; y (2) infección de células blanco susceptibles, tales como las células de Langerhans, en la capa mucosa y en ausencia de trauma [11].



Se estima que en la transmisión heterosexual del virus, la transmisión de hombre a mujer es aproximadamente ocho veces más efectiva que de mujer a hombre, debido probablemente a la exposición prolongada del líquido seminal infectado con la mucosa cervical y vaginal, así como con el endometrio. Al mismo tiempo, la transmisión del VIH es más frecuente por penetración vaginal y anal que por felación [38].

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) tienen una estrecha asociación con la transmisión del VIH, sobretudo aquellas de presentación ulcerativa a nivel genital, incluidas las infecciones por *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* y el virus del Herpes simplex, así mismo las ETS inflamatorias no ulcerativas causadas por microorganismos tales como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Trichomonas vaginalis* [39]. Se estima que la eficacia del preservativo (condón) para prevenir la transmisión del VIH es del 69% [40].

### Transmisión sanguínea

La transmisión del VIH no requiere punción intravenosa, la vía subcutánea y la intramuscular son también rutas infecciosas y el menor o mayor riesgo de transmisión depende del tiempo de exposición, de las condiciones personales y sociales, así como de la ubicación geográfica; es decir, es más probable que la transmisión venosa compartida (por ejemplo en los heroínómanos) sea más frecuente en países desarrollados, mientras que en países subdesarrollados sea más frecuente la vía transfusional. Esto se debe a que en los países desarrollados desde el año 1999 se hacen pruebas de amplificación de ácido nucleico de agentes patógenos en los productos a transfundir, lo cual ha disminuido el riesgo de transmisión del VIH al poderse detectar la presencia del virus en los productos contaminados en las donaciones realizadas durante el período de ventana inmunológica, antes de la aparición de los anticuerpos [41]. La transfusión de productos como sangre total, glóbulos rojos empacados, plaquetas, leucocitos y plasma puede transmitir el VIH; por el contrario, productos como la gammaglobulina, la vacuna de la hepatitis B derivada del plasma y la globulina Rho no han sido asociados con la transmisión del virus. Se estima que la probabilidad de transmisión por un producto contaminado con VIH es del 92,5% (95%, IC 89% a 96,1%) [9].

Los estudios multi-institucionales a gran escala han reportado que el riesgo de transmisión del VIH luego de una punción de la piel con una aguja o un objeto cortante, contaminado con sangre de una persona con infección por VIH, es del orden del 0,3% y la profilaxis postexposición puede disminuir la probabilidad de transmisión en un 80% [42]. Un tercio de las punciones por aguja ocurren como consecuencia de volver a tapar las agujas; por lo tanto, se recomienda el uso de agujas con dispositivo de seguridad integrado, que cubre la aguja una vez ha sido utilizada, y de un guardián para desechar las mismas.

### Transmisión de madre a hijo

La transmisión de madre a hijo se puede dar a través de la placenta en el embarazo, en el momento del parto o por la leche materna. Sin tener en cuenta la transmisión durante la lactancia, la transmisión por placenta representa entre el 25% y el 40% de las infecciones, usualmente en el tercer trimestre [43]. La terapia con antirretrovirales que reduzca la carga viral a menos de 500 copias por mililitro parece minimizar el riesgo de transmisión perinatal [44]. En ausencia de terapia antirretroviral profiláctica a la madre durante el embarazo, trabajo de parto y parto, así como para el recién nacido en el posparto temprano, la probabilidad de transmisión de la madre al feto va del 15% al 25% en países industrializados y del 25% al 35% en países en vía de desarrollo, por tal motivo es necesario implementar la terapia profiláctica, ya que aun con monoterapia con zidovudina, se ha demostrado que la transmisión perinatal e intraparto disminuyen a menos del 5% [45]. El riesgo de infección perinatal también se reduce a la mitad si se determina hacer el parto por cesárea [46]. En cuanto a la probabilidad de infección por la lactancia, los estudios



demuestran que entre el 15% y el 30% de las mujeres infectadas por VIH transmiten el virus a sus hijos, lo cual será dependiente de factores como la duración del período de lactancia y la carga viral de la madre, entre otros [47]. Se debe siempre advertir a la paciente embarazada del riesgo de la transmisión del virus por la leche materna [47].

Transmisión por otros fluidos corporales

Aunque el VIH se aísla en títulos bajos de la saliva, no hay evidencia convincente de que sea una vía de transmisión del virus y ello puede ser debido a que la saliva contiene factores antivirales endógenos, como las inmunoglobulinas IgA, IgG e isotipos IgM VIH-específicas [38, 48]. Tampoco hay evidencia de infección ante la exposición a otros fluidos de los cuales puede ser aislado el VIH, como lágrimas, sudor y orina.

En la **tabla 2** se enuncian los fluidos corporales asociados y no asociados con la transmisión del VIH y en la **tabla 3** los principales factores de riesgo para la transmisión del virus. Después de 20 años de escrutinio, no hay evidencia de que el virus sea transmitido por contacto casual o por insectos [49].

**Tabla 2.** Fluidos corporales que contienen VIH en el paciente infectado

Fluidos que se asocian con la transmisión de VIH
Sangre y componentes sanguíneos
Semen
Secreción vaginal
Leche materna
Fluidos no asociados con la transmisión de VIH
Saliva
Orina
Lágrimas
Sudor
Líquido cefalorraquídeo

**Tabla 3.** Factores de riesgo en la transmisión del VIH

Transmisión sexual
Prácticas que tienen como resultado la laceración del epitelio vaginal, rectal, oral o del pene
Múltiples compañeros sexuales
Presencia de úlceras genitales, rectales u orales causadas por otras enfermedades de transmisión sexual
El no uso de preservativos
Estar bajo la influencia del alcohol o drogas que impidan la toma de decisiones responsables
Transmisión sanguínea
Uso de agujas lavadas y no esterilizadas
Tatuajes con agujas compartidas no esterilizadas
Rituales con sangre
Transfusión con sangre o productos sanguíneos no tamizados
Transmisión de madre a hijo
Recuento elevado de linfocitos CD8 positivos en la madre
Recuento disminuido de linfocitos CD4 positivos en la madre
Corioamnionitis o funisitis (inflamación del cordón umbilical)
Fiebre persistente en la madre
Lactancia

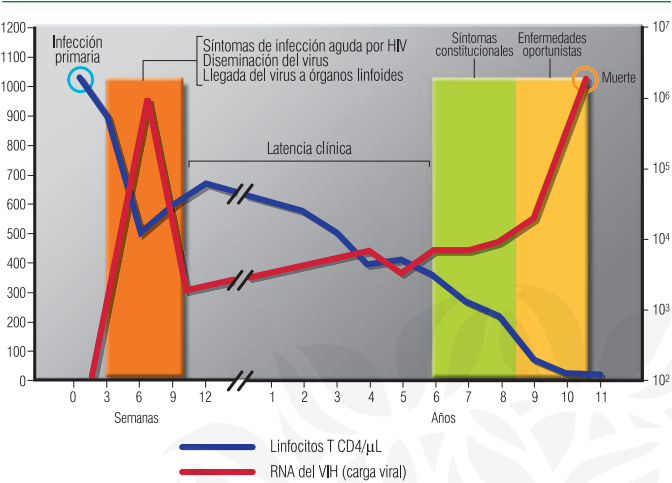


Figura 10. Curso natural de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no tratada.

nata, adquirida e intrínseca, a pesar de tener un genoma pequeño y unos pocos genes. El VIH tiene la capacidad de neutralizar y evadir los diferentes componentes del sistema inmune [31, 32].

El ciclo de vida del VIH depende de la célula que infecte y de que esta célula esté activada. En las etapas tempranas de la infección, el VIH penetra a las células sin causar mucho daño inmediato; sin embargo, el proceso de entrada a la célula puede estimular y activar las células, lo que a su vez facilita la replicación viral.

Los estudios de la fase temprana de la infección, una vez el VIH supera la barrera de la mucosa, sugieren la existencia de un período de ventana en el cual no se ha establecido aún la diseminación viral y el hospedero podría potencialmente controlar la expansión viral [52]. La replicación del virus inicial se lleva a cabo en los ganglios linfáticos regionales donde se producen pocos virus. Desde aquí, los linfocitos T infectados y las partículas virales libres salen al torrente sanguíneo para llegar al tracto gastrointestinal, bazo y médula ósea para producirse una nueva ronda de replicación viral, que causará la infección masiva de más células susceptibles, como se resume en la **tabla 4**. Al mismo tiempo que resulta el pico elevado de la viremia (puede haber entre  $10^6$  y  $10^7$  copias por mL de plasma), se presentan las manifestaciones clínicas de la infección primaria por VIH, como se observa en la **figura 10**.

En la fase crónica, que usualmente dura varios años, el nivel de viremia es menor que en la aguda. Esta disminución se debe en gran parte a la reacción inmune por parte de los linfocitos CD8 positivos [53]. En esta fase crónica

## Patogénesis

Como sucede con la transmisión, hay muchos factores que están asociados con la progresión de la enfermedad. La tasa de la progresión de la enfermedad varía de persona a persona y parece estar influenciada por una gran variedad de factores virológicos, como el nivel de la glicosilación de la gp120 [50], y del hospedero, como la presencia del locus HLA-B [51]. La diseminación mundial del VIH hace pensar que el virus tiene la capacidad de contrarrestar los efectos de la inmunidad in-

Tabla 4. Células humanas susceptibles al VIH

### Hematopoyéticas

- Linfocitos T ayudadores
- Monocitos/Macrófagos
- Promielocitos
- Células dendríticas
- Células madre

### Sistema nervioso central

- Astrocitos
- Oligodendrocitos
- Microglia
- Células endoteliales

### Gastrointestinales

- Células de epitelio columnar
- Células enterocromafines
- Macrófagos y linfocitos estromales

### Piel

- Células de Langerhans
- Fibroblastos

### Otras

- Células de Kupffer

**Tabla 5.** Sistema de clasificación para la infección por VIH en adolescentes y adultos (1993), según el CDC

Categorías clínicas			
Categorías de linfocitos CD4	A	B	C
	Infección aguda, infección asintomática o LGP	Infección sintomática no A o C	Condiciones indicadoras de SIDA
(1) $\geq 500 \text{ cell}/\mu\text{L}$	A1	B1	C1
(2) 200 a 499/ $\mu\text{L}$	A2	B2	C2
(3) $< 200/\mu\text{L}$	A3	B3	C3

Convenciones: CDC: Centers for Disease Control and Prevention; LPG: linfadenopatía progresiva.

**Categoría A:** se define como una o más de las siguientes condiciones, en un adolescente o adulto con infección por VIH documentada, con la condición de que las entidades listadas en la categorías B y C no se hayan presentado:

- Infección por VIH asintomática
- Infección aguda (primaria) con enfermedad acompañante
- Linfadenopatía persistente generalizada

**Categoría B:** se define como la presencia de condiciones sintomáticas, en un adolescente o adulto, que no se encuentren incluidas en las condiciones listadas en la categoría C y que cumplan al menos uno de los siguientes criterios:

- Las condiciones son atribuibles a la infección por VIH o indican un defecto en la inmunidad mediada por células
- Las condiciones que se presentan son consideradas por los médicos como una complicación de la infección por VIH en cuanto a su curso clínico o su necesidad de tratamiento

Algunos ejemplos incluyen:

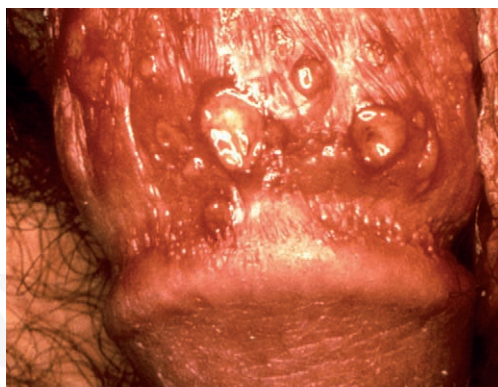
Angiomatosis bacilar  
Candidiasis orofaríngea  
Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde pobremente a la terapia  
Displasia cervical (moderada o severa)/carcinoma cervical in situ  
Síntomas constitucionales, como fiebre ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ) o diarrea de  $>1$  mes de duración  
Leucoplasia vellosa oral  
Herpes zoster, que se haya presentado al menos en 2 ocasiones o con compromiso de  $>1$  dermatoma  
Púrpura trombocitopénica idiopática  
Listeriosis  
Enfermedad pélvica inflamatoria, particularmente si se complica con absceso tubo-ovárico  
Neuropatía periférica

**Categoría C:** incluye las condiciones que cumplen con los criterios para la definición de SIDA

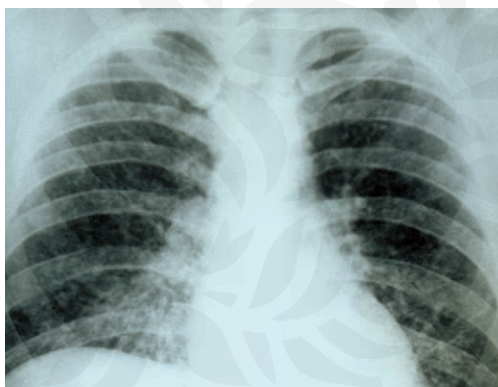
Candidiasis de bronquio, traquea o pulmones  
Candidiasis esofágica  
Cáncer cervical invasivo  
Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar  
Criptococosis extrapulmonar  
Criptosporidiosis crónica intestinal ( $>1$  mes de duración)  
Enfermedad por Citomegalovirus (diferente de la de hígado, bazo o ganglios linfáticos)  
Retinitis por Citomegalovirus (con pérdida de la visión)  
Encefalopatía asociada a VIH  
Herpes simplex: úlcera(s) crónica ( $>1$  mes de duración), bronquitis, neumonía o esofagitis  
Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar  
Isosporiasis crónica intestinal ( $>1$  mes de duración)  
Sarcoma de Kaposi  
Linfoma de Burkitt  
Linfoma primario cerebral  
Infección por complejo *Mycobacterium avium* o *M. Kansasii* diseminada o extrapulmonar  
Infección por *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar o extrapulmonar  
Infección por otras especies de *Mycobacterium* diseminada o extrapulmonar  
Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes, *carinii*)  
Leucoencefalopatía multifocal progresiva  
Septicemia recurrente por *Salmonella*  
Toxoplasmosis cerebral  
Síndrome de desgaste asociado al VIH (pérdida de peso involuntaria  $>10\%$  asociada con diarrea crónica o con debilidad crónica y fiebre documentada  $>1$  mes de duración)



**Figura 11.** Candidiasis oral en un paciente infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Imagen cortesía CDC/John Molinari, PhD, University of Detroit, Detroit, Michigan; Silverman S Jr, DDS.



**Figura 12.** Herpes simplex en un paciente infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Imagen cortesía CDC/Dr. Flumara NJ, Dr. Hart G.



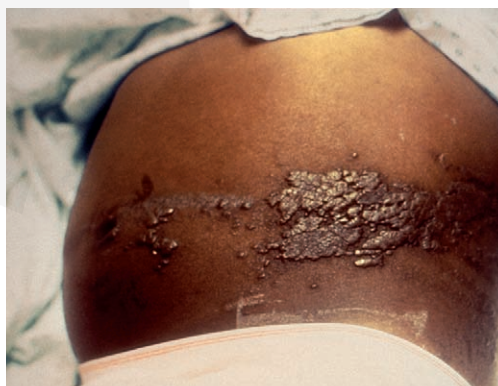
**Figura 13.** Histoplasmosis en un paciente infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Imagen cortesía CDC/Renz M.



**Figura 14.** Sarcoma de Kaposi en un paciente infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Imagen cortesía CDC/Silverman S Jr, DDS.



**Figura 15.** Leucoplasia vellosa oral en un paciente infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Imagen cortesía CDC/ Greenspan JS, BDS, University of California, San Francisco; Silverman S Jr, DDS.



**Figura 16.** Varicela zoster en un paciente infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Imagen cortesía CDC.



ya la población viral no es tan homogénea como en la fase aguda, pues los ciclos de replicación han generado muchos virus con mutaciones que son resistentes a la neutralización por parte de los anticuerpos, a las células T citotóxicas y a los agentes antirretrovirales [31].

La característica principal de la infección por VIH es la destrucción gradual de la población de linfocitos T CD4 positivos y el desarrollo concomitante de SIDA en la etapa final de la enfermedad, una vez el recuento de linfocitos CD4 positivos caiga a valores inferiores de 200 células por  $\mu\text{L}$ . En este punto comienzan a aparecer las típicas infecciones oportunistas y las neoplasias que serán discutidas más adelante.

La activación del sistema inmune predice la progresión de la enfermedad y el tiempo de supervivencia de los pacientes infectados por VIH. En un estudio realizado por Giorgi y colaboradores [54] se encontró que la activación de los linfocitos T CD4 positivos y CD8 positivos se asocia con una tasa menor de supervivencia. Además, como se había mencionado antes, si las células infectadas no están activas, el DNA proviral se mantendrá latente en forma indefinida. La persistencia del VIH en estas células en reposo parece ser una de las principales razones por las cuales no se ha podido lograr la erradicación completa del virus con la terapia antirretroviral, pues en este estado de latencia el virus se encuentra integrado en el genoma del hospedero y no puede ser contrarrestado ni por los antirretrovirales ni por el sistema inmune [55]. Se hace necesario conocer a fondo cómo y cuándo se establecen estos reservorios para desarrollar estrategias que puedan lograr la erradicación completa del virus [18].

## Clasificación de la enfermedad por VIH

La definición de SIDA ha sido sometida a varias revisiones a través de los años. Por definición, cualquier individuo infectado por VIH con un recuento de células CD4 positivas  $<200$  células por  $\mu\text{L}$  tiene SIDA, independiente de la presencia o no de síntomas o infecciones oportunistas [56]. En la práctica clínica se utiliza corrientemente el sistema de clasificación del CDC para adultos y adolescentes infectados con VIH, el cual categoriza las personas con base en las condiciones clínicas asociadas con el VIH y los recuentos de linfocitos T CD4 positivos. La clasificación más reciente del CDC, en 1993 [56], utiliza tres categorías de laboratorio y tres clínicas. Las categorías de laboratorio se definen de acuerdo al recuento de linfocitos CD4 en sangre periférica: categoría 1 con más de 500 células por  $\mu\text{L}$ ; categoría 2 con valores entre 200 y 499 células por  $\mu\text{L}$ ; y categoría 3 con menos de 200 células por  $\mu\text{L}$ . Las categorías clínicas son también mutuamente excluyentes. La categoría A incluye la primoinfección o infección aguda, la infección asintomática y la linfadenopatía generalizada y persistente. La categoría B incluye enfermedades indicativas de cierto deterioro de la inmunidad celular, otras enfermedades atribuibles a la infección misma por VIH y otros procesos patológicos cuyo curso o tratamiento se complica por la subyacente infección con VIH. Por último, en la categoría C se agrupan las entidades indicadoras de un grave defecto inmune y que se consideran definitorias de SIDA. Cruzando ambas categorías se obtienen 9 subcategorías: A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2 y C3, como se observa en la **tabla 5**, que mezclan la clínica con el estado inmunológico, ya que las manifestaciones clínicas por sí solas no constituyen buenos marcadores de progresión, pues aparecen tardíamente en el curso de la infección por VIH, cuando el compromiso inmunológico ya se ha establecido. En las **figuras 11** a **16** se observan algunas de las entidades clínicas más comunes en los pacientes infectados por VIH.

Para clasificar a un paciente también se deben tener en cuenta varios factores; por ejemplo, las condiciones para estar en la categoría B preceden a las de la categoría A, o sea, si un paciente que ha sido previamente tratado para una candidiasis oral o vaginal persistente, pero que en el momento está asintomático, debe ser clasificado como categoría B y si su recuento de linfocitos CD4 es de 250 células por  $\mu\text{L}$  su clasificación final es B2. Es necesario saber además que una

**Tabla 6.** Estadios clínicos para la infección por VIH en adolescentes y adultos, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)

**Infección primaria por VIH**

- Asintomático
- Síndrome retroviral agudo

**Estadio clínico 1**

- Asintomático
- Linfadenopatía generalizada persistente

**Estadio clínico 2**

- Pérdida de peso moderada de causa desconocida (<10%)
- Infecciones respiratorias recurrentes (infecciones del tracto respiratorio, infecciones de las vías respiratorias superiores, sinusitis, bronquitis, otitis media, faringitis)
- Herpes zoster
- Manifestaciones mucocutáneas menores (queilitis angular, ulceraciones orales recurrentes, dermatitis seborreica, prurigo, erupciones papulares pruriginosas, infecciones micóticas en las uñas)

**Estadio clínico 3**

Condiciones con las cuales se puede establecer un diagnóstico presuntivo con base en la clínica o con exámenes simples

- Pérdida de peso severa de causa desconocida (>10%)
- Diarrea crónica de causa desconocida >1 mes de duración
- Fiebre persistente >1 mes (intermitente o constante)
- Candidiasis oral
- Leucoplasia vellosa oral
- Tuberculosis pulmonar en los 2 años previos
- Infecciones bacterianas severas (por ejemplo, neumonía, empiema, piomiositis, infección en los huesos o articulaciones, meningitis, bacteremia)
- Estomatitis ulcerativa necrotizante aguda, gingivitis o periodontitis

Condiciones en las cuales se requieren pruebas diagnósticas confirmatorias

- Anemia sin explicación (hemoglobina <8 g/dL)
- Neutropenia (neutrófilos <500/ $\mu$ L)
- Trombocitopenia (plaquetas <50.000/ $\mu$ L)

**Estadio clínico 4**

Condiciones con las cuales se puede establecer un diagnóstico presuntivo con base en la clínica o con exámenes simples

- Síndrome de desgaste asociado al VIH, de acuerdo a la definición establecida por el CDC (ver tabla 5)
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes, *carinii*)
- Neumonía bacteriana recurrente severa o diagnosticada por radiología
- Infección crónica por Herpes simplex (oral o genital o anorectal) >1 mes de duración
- Candidiasis esofágica
- Tuberculosis extrapulmonar
- Sarcoma de Kaposi
- Toxoplasmosis del sistema nervioso central
- Encefalopatía por VIH

Condiciones en las cuales se requieren pruebas diagnósticas confirmatorias

- Criptococosis extrapulmonar
- Infección diseminada por *Micobacteria* no tuberculosa
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Candida en la tráquea, bronquios o pulmones
- Cryptosporidiosis
- Isosporiasis
- Herpes simplex visceral, infección por Citomegalovirus (retinitis o en otros órganos diferentes al hígado, bazo o ganglios linfáticos)
- Cualquier micosis diseminada (por ejemplo, histoplasmosis, coccidioidomicosis, peniciliosis)
- Septicemia recurrente por *Salmonella* no tifoidea
- Linfoma (cerebral, no-Hodgkin, de células B)
- Carcinoma cervical invasivo
- Leishmaniasis visceral

**Tabla 7.** Síntomas más comunes de la infección aguda por VIH [1, 2]

Síntoma	Frecuencia
Fiebre	80%
Artralgia	54%
Mialgia	49%
Pérdida del apetito	54%
Diarrea	46%
Eritema o brote macular	51%
Pérdida de peso >2,5 Kg	32%
Malestar	68%
Sudoración nocturna	50%
Dolor de cabeza	55%
Dolor de garganta	43%
Ulceraciones mucocutáneas	37%

vez se clasifique a un paciente, no es posible reclasificarlo posteriormente en otra categoría anterior; así, para dar más claridad, se cumple que:  $A \rightarrow B \rightarrow C$ , mas nunca:  $A \leftarrow B \leftarrow C$ . Es decir, que una vez un paciente ha sido clasificado como categoría C, permanecerá siempre en esta categoría sin importar si su situación clínica mejora en un momento dado.

Finalmente, es importante mencionar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) también tiene un sistema de clasificación para la infección por VIH. Esta clasificación se basa en parámetros clínicos y es de gran utilidad en los países en donde los recursos limitados no permiten determinación del número de linfocitos T CD4 positivos o de la carga viral, como ocurre en algunos países de África y Asia. Dicha clasificación se presenta en la **tabla 6** [57].

## Historia natural de la infección por VIH

La presentación clínica de la enfermedad es supremamente variable, desde personas asintomáticas hasta estadios avanzados que infortunadamente hacen su mayor aporte a las estadísticas letales de la infección [53]. Gracias a los avances con los medicamentos antirretrovirales, el curso natural de la infección por VIH se ha modificado enormemente, no sólo prologando la vida de las personas infectadas, sino mejorando su calidad de vida. A continuación se hará una descripción del curso natural de la infección por VIH, si no fuese tratada, con el fin de entender mejor la función y el alcance de la terapia antirretroviral.

En promedio, se puede decir que hay un lapso de 8 a 10 años desde la infección primaria o inicial con el VIH hasta el momento en que se desarrolla el SIDA en los adultos. La infección primaria se caracteriza por presentarse en el 40% al 90% de los casos como un síndrome viral agudo con fiebre, malestar y sudoración nocturna (ver **tabla 7**), que en la mayoría de los casos pasa desapercibido, y que va concomitante con una replicación masiva del VIH y el desarrollo de la respuesta inmune por parte del hospedero. Con alrededor de 14.000 casos nuevos diarios de infección por VIH en el mundo, es fundamental considerar esta infección en el diagnóstico diferencial cuando se esté frente a un paciente con fiebre de origen desconocido, brote maculopapular y linfadenopatía. El tiempo que transcurre entre la infección inicial y la aparición de los síntomas puede variar entre dos y seis semanas, estos síntomas pueden durar de una a dos semanas y luego desaparecen. En los niños también pueden acompañarse de un síndrome similar a una mononucleosis, dermatitis o linfadenopatía generalizada [58].

Durante la infección aguda puede haber linfopenia y/o trombocitopenia, y los linfocitos CD4 positivos pueden mostrar una disminución leve, manteniéndose dentro de los rangos normales [59] (ver **figura 10**). Por su parte el virus continúa replicándose activamente particularmente en las células CD4, para alcanzar valores de 50.000 copias de RNA del VIH por mL o más. En este momento también es detectable el antígeno p24 en la sangre, en tanto que los anticuerpos permanecen aún negativos hasta después de las tres o cuatro semanas. Mientras mayor sea la viremia, más evidente será la sintomatología del paciente [59, 60].

Durante esta fase de alta viremia, el VIH se disemina por todo el cuerpo hacia los tejidos linfoides y otros órganos, incluyendo el cerebro. En las primeras etapas de la infección aguda la mayoría de pacientes no saben que están infectados, convirtiéndose en importantes fuentes de diseminación de la infección [61]; más de la mitad de las infecciones por VIH son transmitidas durante este período [60].

Después de esta etapa inicial de la infección, comienza a disminuir la viremia, en tanto que los linfocitos CD4 comienzan a aumentar un poco, sin alcanzar a llegar a los valores previos a la infección. En este momento ocurre la seroconversión y aparecen los primeros anticuerpos detectables por ELISA en sangre periférica. A partir de este momento la infección entra a una fase “latente” en la que prácticamente no hay replicación viral en las células de sangre periférica. A pesar de esto, los linfocitos CD4 positivos continúan disminuyendo lentamente. En este momento las pruebas que detectan anticuerpos virales permanecerán positivas, en tanto que las pruebas que buscan el antígeno p24 o el cultivo viral casi siempre se tornan negativas [62]. Vale la pena mencionar que la carga viral en los hombres y en las mujeres es diferente; las mujeres usualmente manejan la mitad de la carga viral que los hombres, aunque se tardan el mismo tiempo para progresar al SIDA [63].

En esta fase de latencia clínica, aunque no hay signos ni síntomas clínicos aparentes, el sistema inmune lentamente se deteriora, principalmente a costa de los linfocitos CD4 positivos. El virus continúa replicándose en los órganos linfoides, a pesar del bajo nivel de viremia [64]. Este período de latencia, cuando las personas infectadas parecen estar en buenas condiciones de salud, puede durar entre 8 a 10 años, como se mencionó anteriormente; sin embargo, alrededor del 10% de los infectados, “progresores rápidos”, pueden desarrollar SIDA en dos o tres años, en tanto que otro 10%, “progresores lentos”, pueden tardar mucho más de 10 años [65]. La respuesta de los linfocitos T CD8 citotóxicos, las funciones de los linfocitos T CD4 ayudadores y la respuesta inmune humoral son algunos de los factores del hospedero que parecen contribuir al control de la replicación viral en estos casos [66, 67].

La infección sale de su estado latente cuando comienza a observarse una caída más evidente en el recuento de linfocitos CD4 y un aumento de la viremia. De manera similar, se manifiesta clínicamente con el desarrollo de linfadenopatía generalizada, muchas veces acompañada de síntomas como fatiga, pérdida de peso, sudoración nocturna e infecciones por hongos en la boca y uñas [68]. Finalmente llega a la fase del SIDA, en la cual comienzan a aparecer las infecciones oportunistas típicas y las neoplasias que cumplen con los criterios para la definición de SIDA, en tanto que a nivel del laboratorio se caracteriza por una marcada viremia, que puede llegar a un millón de copias de RNA del VIH por mL, y la disminución de los linfocitos CD4 a menos de 200 células por  $\mu\text{L}$ , lo cual define el establecimiento del SIDA. El antígeno p24, aunque también es altamente específico del establecimiento del SIDA, sólo se encuentra positivo en el 60% de los infectados en ese determinado momento [69].

El curso de la infección por VIH en los niños es diferente al de los adultos en varios aspectos: (1) la enfermedad progresa mucho más rápido en los niños que en los adultos; (2) los niños tienen cargas virales muy superiores a la de los adultos; (3) los niños presentan infecciones bacterianas invasivas recurrentes con mayor frecuencia que los adultos; y, (4) las infecciones oportunistas se presentan con frecuencia en los niños como enfermedades primarias y con un curso más agresivo debido a la falta de inmunidad previa [70]. Los signos clínicos asociados con la infección por VIH pueden aparecer antes de los 5 meses en el 80% de los niños; entre más rápido aparezcan, más corta será su supervivencia. En promedio, sólo la mitad de los niños con infección por VIH adquirida perinatalmente alcanza la edad de los 9 años, a pesar de que la terapia con antirretrovirales ha disminuido la tasa de mortalidad en forma significativa [71, 72].



## Laboratorio

Existen muchas pruebas de laboratorio relacionadas con la infección por VIH, algunas de ellas sirven para tamizar la sangre en los bancos de sangre, otras para el diagnóstico de la infección y otras para el monitoreo de la progresión de la enfermedad por VIH. Las pruebas pueden clasificarse como inmunológicas o virológicas; las inmunológicas pueden identificar los anticuerpos que la persona produce en respuesta a la infección o el daño que el virus causa al sistema inmune, en tanto que las virológicas pueden identificar el virus mismo (por cultivo), sus proteínas estructurales o su material genético.

Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por VIH deben siempre confirmarse. Para el diagnóstico se recurre generalmente a dos pruebas; inicialmente se hace una prueba de tamización inicial mediante una técnica de ELISA para detectar anticuerpos contra el virus, y si ésta da positiva, se debe repetir. Si nuevamente da positiva, se procede a hacer una prueba confirmatoria, que en nuestro medio usualmente consiste en un Western blot. La muestra que se utiliza para el diagnóstico es casi siempre plasma o suero, pues a pesar de que como se mencionó antes, el VIH se puede detectar en numerosas secreciones o fluidos corporales, en la sangre es donde se encuentra una mayor concentración de componentes virales. A continuación se hará una descripción breve de estas metodologías y sus indicaciones.

### ELISA

ELISA o inmunoanálisis enzimático es el método más usado para la tamización de pacientes infectados por VIH-1 o VIH-2. Es una prueba relativamente fácil de realizar y en nuestro medio se utiliza también como prueba para detectar sangres contaminadas por el virus en los bancos de sangre. La sensibilidad y especificidad para esta técnica son mayores de 99% [73, 74], aunque varían un poco de estuche a estuche, teniendo en cuenta que existen disponibles más de 50 diferentes.

La técnica de ELISA más común consiste en la búsqueda de anticuerpos contra el VIH [75]. Para esto se adhieren antígenos del virus en los pozos de un plato de ELISA y se agrega la muestra. Si la muestra contiene anticuerpos contra el VIH, éstos se adhieren a los antígenos fijados al pozo. Luego de lavar los pozos para remover el resto de la muestra del paciente diferente a los anticuerpos anti-VIH se adiciona un conjugado (otro anticuerpo marcado con una enzima). Posterior a un nuevo lavado, se agrega un sustrato que induce un cambio de color en la reacción si hay presencia de anticuerpos contra el VIH en la muestra del paciente.

Los anticuerpos contra el VIH se comienzan a producir poco después de la infección primaria y pueden ser detectados por primera vez a las 3 ó 4 semanas; este período de ventana puede acortarse unos días si se realizan pruebas más sensibles como son las que buscan antígenos o material genético viral.

Debido a los posibles falsos positivos en estas pruebas de tamización, es preferible utilizar el término “reactiva” que “positiva”. Una prueba reactiva por ELISA debe ser repetida por duplicado antes de hacer la prueba confirmatoria por Western blot; sólo hasta entonces se podrá catalogar como una “prueba positiva para VIH”. Si una de las pruebas repetidas es negativa, la causa más común es un error técnico. Resultados falsos positivos se pueden presentar en personas con enfermedades hematológicas malignas, infecciones agudas causadas por virus DNA, enfermedades autoinmunes y presencia de autoanticuerpos, hepatitis alcohólica, falla renal, fibrosis quística, embarazos o transfusiones múltiples, pacientes en hemodiálisis, presencia de anticuerpos anti-HLA-DR4 y cuando ha habido vacunación para la hepatitis B, rabia o influenza. De la misma manera, las pruebas pueden arrojar resultados falsos negativos, usualmente debido a que la técnica

falla en identificar a las personas infectadas durante el período de ventana, antes de que ocurra la seroconversión [76, 77]. Otras causas de falsos negativos incluyen una hipogammaglobulinemia severa, defectos funcionales de las células B (encargadas de la producción de anticuerpos), quimioterapia, infección por un subtipo de VIH no detectable con ese estuche determinado o un error técnico en el laboratorio. En estos casos, si hay evidencia de una probable infección, se debe recurrir a la detección de antígenos (como el p24) o material genético viral (RNA del VIH o carga viral) [78].

La prueba de ELISA que busca anticuerpos no tiene utilidad para identificar los hijos infectados de madres VIH positivas, ya que los anticuerpos de la madre atraviesan la placenta y pueden persistir hasta por 18 meses. Para el diagnóstico de infección vertical debe entonces recurrirse también a la detección de antígenos virales o RNA del VIH [79].

La técnica de ELISA no sólo sirve para detectar anticuerpos contra el VIH en la sangre de los pacientes, sino que también se puede utilizar para detectar directamente el virus circulante. En este caso se fijan a la fase sólida del estuche los anticuerpos contra el VIH y se busca en la muestra del paciente usualmente el antígeno viral p24. El resto del procedimiento es prácticamente el mismo. El antígeno p24 es una proteína producida por el gen gag que puede ser detectado en la mayoría de las personas entre 2 y 3 semanas después de la infección. La tasa de falsos positivos es alta para esta prueba debido a sustancias en el suero que pueden causar interferencia con la prueba, como sucede con la presencia de complejos inmunes (antígeno-anticuerpo). Para que la prueba del antígeno p24 pueda considerarse positiva, debe repetirse con una nueva muestra y ojalá hacerle una prueba de neutralización complementaria, que demuestre que al agregarle a la muestra del paciente (con el antígeno p24) anticuerpos contra este antígeno, la prueba de ELISA se negativiza al bloquearse los antígenos presentes. Esta prueba tiene mayor utilidad para identificar los hijos positivos para VIH de madres infectadas, ya que como se mencionó, los anticuerpos de la madre atraviesan la placenta. La sensibilidad de la prueba para el antígeno p24 al momento del parto (neonatos) es del 100%, aunque su especificidad es sólo del 18% [80]; sin embargo, esta especificidad también aumenta al 100% entre los 3 y 6 meses de edad, para volver a disminuir más adelante [81].

La prueba que detecta antígeno p24 también tiene utilidad en el seguimiento de los pacientes infectados con VIH, se ha demostrado que tiende a desaparecer en la fase de latencia clínica y comienza aumentar en el 60% de los pacientes en el momento de la progresión clínica hacia SIDA. La terapia con zidovudina también puede disminuir la presencia del antígeno en la sangre [82, 83].

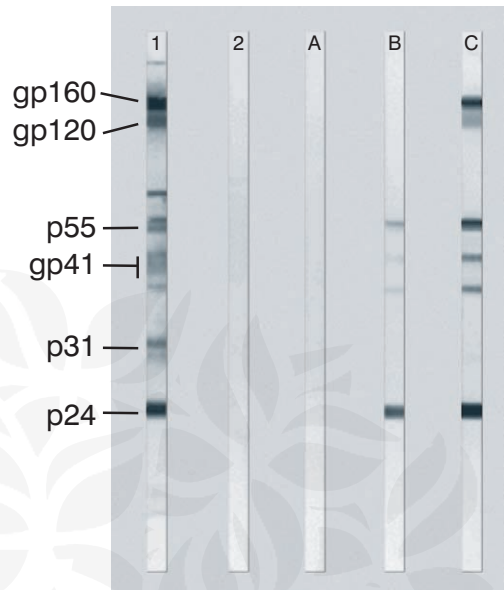
Una técnica alterna más reciente que se usa con frecuencia es el MEIA (inmunoensayo enzimático con micropartículas). Se basa en el mismo principio del ELISA; sin embargo, en vez de usarse un microplato con pozos como fase sólida para fijar los antígenos, se utilizan unas micropartículas en suspensión. La detección es mediante el atrapamiento de las micropartículas en una membrana y haciendo la detección igual al ELISA por reacción enzimática [84]. Finalmente están las pruebas de cuarta generación, las cuales combinan la detección de anticuerpos contra el VIH y la detección del antígeno p24; esta prueba busca reducir el tiempo de la ventana inmunológica detectando el antígeno del virus cuando aún no se han producido los anticuerpos [85].

En los bancos de sangre en nuestro medio se utiliza la prueba de ELISA, tanto la que busca anticuerpos solamente como la que busca el “combo” antígeno/anticuerpo, para tamizar las muestras de sangre. En los países desarrollados se usa una prueba de amplificación de ácido nucleico (NAT) automatizada, con sensibilidad y especificidad superiores al 99,5%, que permite disminuir el riesgo de transmisión por donación del VIH a un caso en 2 millones, al ser capaz de detectar la presencia de RNA del VIH en el plasma del paciente hasta 12 días antes que el ELISA y entre 3 y 6 días antes de que el antígeno p24 sea detectable. Esta prueba automatizada permite a la vez el tamizaje de las muestras para la presencia del virus de la hepatitis C [41, 86, 87].

## Western blot

Es la prueba más utilizada para confirmar la infección por VIH y se debe realizar en una nueva muestra del paciente. Consiste en separar las proteínas de un extracto viral del VIH mediante electroforesis, de acuerdo con su peso molecular, para luego ser transferidas a una membrana de nitrocelulosa. Esta membrana es incubada con el suero del paciente con sospecha de infección por VIH. Si la muestra contiene anticuerpos, éstos se unirán a las áreas correspondientes a los antígenos contra los cuales están dirigidos. La reacción antígeno-anticuerpo se revela posteriormente con la ayuda de un anticuerpo secundario marcado con una enzima, que al agregarle el sustrato muestra las “bandas” en la membrana de nitrocelulosa. Las bandas que aparecen en el Western blot se designan “p” para proteínas y “gp” para glicoproteínas, seguidas de un número que corresponde a su peso molecular [88]. Las proteínas se dividen en 3 grupos: las glicoproteínas de la envoltura env (gp41, gp120 y gp160), las proteínas nucleares gag (p18, p24/25 y p55) y las proteínas endonucleasa-polimerasa pol (p34, p40, p52 y p68). Esta prueba se realiza usualmente en laboratorios especializados de referencia, ya que un error en su interpretación puede tener graves consecuencias para el paciente, si es un falso positivo no sólo en el aspecto emocional sino que puede ser sometido a un tratamiento innecesario, o en el caso de un falso negativo puede no recibir un tratamiento a tiempo y convertirse en un importante diseminador de la infección.

Los criterios para la interpretación del resultado de esta prueba varían dependiendo de la institución; por ejemplo, para la Cruz Roja norteamericana sólo es positiva si aparecen al menos 3 bandas, una de cada grupo (gag, pol y env), en tanto que para la OMS una muestra es positiva con sólo 2 bandas de env. Aquí en Colombia, en un instituto de referencia para todo el país, se considera una muestra positiva si hay presencia de al menos 2 de las siguientes bandas: gp160/gp120, gp 41 y p24. En la **figura 17** se observa un resultado de un Western blot. La muestra que presenta bandas que no cumplan con el criterio anterior se considera con un resultado “indeterminado”. Este resultado es frecuente, hasta un 20%, en los pacientes con un ELISA reactivo durante la fase temprana de la infección [89]. Igualmente pueden ocurrir errores en la interpretación del resultado si hay contaminación cruzada con muestras positivas adyacentes, cuando hay presencia de anticuerpos anti-HLA en el preparado viral y cuando hay anticuerpos inespecíficos o autoanticuerpos en la muestra del paciente que puedan reaccionar con los antígenos virales fijados en la membrana [76, 90]. En los pacientes con resultados indeterminados se recomienda hacer un seguimiento y repetir las pruebas después de tres a seis meses, dependiendo de los factores de riesgo identificables en el paciente. Después de 6 meses la mayoría de los resultados indeterminados en personas infectadas por VIH se harán positivos. Es por esto que es fundamental la correlación de las pruebas de laboratorio con la clínica y con la epidemiología de los pacientes con sospecha de infección por VIH [91, 92].



**Figura 17.** Prueba confirmatoria Western blot para la infección por VIH. (1) Control positivo; (2) control negativo; (A) paciente con resultado negativo; (B) paciente con resultado indeterminado; (C) paciente positivo.

## RNA del VIH o carga viral

La cuantificación de la carga viral en el plasma o en las células mononucleares de sangre periférica se puede hacer por tres métodos: RT-PCR (PCR con transcriptasa reversa), bDNA (DNA ramificado) o NASBA (amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos) [89]. Estas pruebas son de gran utilidad para monitorear el progreso de la infección por VIH independiente del recuento de linfocitos CD4. Los resultados son reportados en copias virales por mililitro de sangre y pueden variar de método a método, por lo cual se recomienda utilizar el mismo método consistentemente. La carga viral tiende a aumentar a medida que el recuento de linfocitos CD4 positivos disminuye [93].

Los niveles de RNA del VIH varían con el estadio de la infección. Al inicio de la infección se presenta un pico virémico que luego disminuye durante la fase latente de la infección, como se mostró en la **figura 10**. Estos niveles vuelven a aumentar cuando el paciente progresa a SIDA y se correlaciona con los niveles del antígeno p24, pero es más sensible y es un factor predictivo de la progresión a SIDA independiente del recuento de células CD4. Se ha observado que menos de la mitad de las personas con niveles bajos ( $<4.500$  copias de RNA del VIH por mL) progresan al SIDA antes de cumplirse 10 años de seroconversión y que aquellos con niveles  $<200$  copias de RNA del VIH por mL no progresan; en cambio, los pacientes con más de 100.000 copias de RNA del VIH por mL tienen 10 veces más probabilidad de progresar al SIDA en 5 años [94]. Esta prueba también es de mucha utilidad para el monitoreo de la terapia antirretroviral [95]: una respuesta adecuada a la terapia disminuye el nivel del RNA del VIH en sangre, en tanto que la resistencia a la terapia antirretroviral lo aumenta [96-98].

En los neonatos la prueba cuantitativa de la carga viral puede ayudar a diagnosticar o a excluir la infección perinatal, a pesar de que la sensibilidad de la prueba es sólo del 30% en la primera semana, aumenta a más del 90% al mes de edad [99]. Para una revisión más completa sobre la técnica de la carga viral y su utilidad en la infección por el VIH, se recomienda leer los módulos anteriores publicados en Medicina & Laboratorio al respecto [100-102].

## Recuento de poblaciones de linfocitos T

La infección por VIH produce alteraciones en el sistema inmune, entre ellas anomalías en los recuentos de linfocitos T, especialmente en los CD4 positivos, convirtiéndolos en un marcador de progresión de la enfermedad y utilizados por el CDC para la clasificación del estadio de la infección como se describió en la tabla 5 y recomendados por la Organización Mundial de la Salud para el monitoreo de la terapia antirretroviral, junto con el RNA del VIH [103, 104]. Los linfocitos T ayudadores (linfocitos CD4) tienden a disminuir al avanzar la enfermedad, ya que son el blanco primario del VIH, en tanto que los linfocitos T supresores/citotóxicos (linfocitos CD8) no disminuyen e incluso pueden aumentar al comienzo de la infección. El recuento de las poblaciones de linfocitos se determina usualmente por citometría de flujo. Un recuento de linfocitos CD4 menor de 500 células por  $\mu\text{L}$ , una relación CD4:CD8 menor de 1 y un recuento total de linfocitos menor de 1.500 células por  $\mu\text{L}$  indica un pronóstico pobre para el paciente [82]. El valor normal para los linfocitos CD4 es entre 500 y 1.500 células por  $\mu\text{L}$ . Si se observan valores por debajo de 200 células por  $\mu\text{L}$  en personas VIH-positivas asintomáticas, se recomienda comenzar terapia antirretroviral preventiva. Sin embargo, se debe tener también en cuenta que el recuento de linfocitos CD4 puede mostrar variabilidad en el mismo individuo, por ejemplo se sabe que hay variaciones diurnas de más de 100 células por  $\mu\text{L}$  y que hay factores que también inducen cambios en el recuento como son el ejercicio, el consumo de licor, cafeína y el cigarrillo [105, 106].



## Pruebas para evaluar el efecto de los antirretrovirales

Para el seguimiento de los pacientes sometidos a la terapia antirretroviral se utilizan las pruebas que detectan la cantidad de RNA del VIH (carga viral) y el recuento de linfocitos CD4 positivos [103, 107]. El RNA viral comienza a aumentar a medida que la enfermedad progresa o que hay resistencia a la droga, en tanto que los linfocitos CD4 disminuyen.

Para evaluar la resistencia a la terapia antirretroviral se dispone de dos tipos de pruebas: las genotípicas y las fenotípicas. Las genotípicas detectan las mutaciones en los genes de los virus que los hacen resistentes a los antirretrovirales, en tanto que las pruebas fenotípicas miden la capacidad de los virus de crecer en diferentes concentraciones de antirretrovirales [103].

## Otras pruebas diagnósticas

Aunque no se utilizan mucho o no están disponibles en nuestro medio, vale la pena mencionar otras pruebas para detectar la infección por VIH. Entre ellas están las pruebas rápidas, las cuales pueden dar un resultado en menos de 30 minutos. Son de gran utilidad y tienen aplicación cuando se requieren resultados rápidos, como ocurre en una sala de urgencias, en sitios donde se realizan autopsias y en algunos bancos de sangre pequeños. También hay pruebas que pueden detectar anticuerpos en muestras diferentes al suero o plasma, como saliva y orina [108, 109]. Finalmente, otras pruebas incluyen el cultivo [80, 110], pruebas de inmunofluorescencia indirecta [111], inmunohistoquímica [112], hibridación *in situ* [113], detección de IgA para la detección de infección perinatal (los anticuerpos IgA no atraviesan la placenta) [110, 114], el inmunoblot [115] y la reacción en cadena de la polimerasa PCR [110, 116].

## Diagnóstico en los recién nacidos de madres VIH-positivas

Como ya mencionamos, los anticuerpos de la madre atraviesan la placenta y no sirven para el diagnóstico de la infección congénita en los recién nacidos. Para ellos se recomiendan las pruebas virológicas que detectan el material genético del virus, las cuales permiten diagnosticar la infección en las primeras semanas de vida. Para los hijos de madres VIH-positivas, se recomienda hacer las pruebas de diagnóstico virológico dentro de los primeros 14 días de vida, luego entre el primer y segundo mes de vida y finalmente entre el tercer y sexto mes de vida. Si alguna de estas pruebas da positiva, se debe repetir la prueba inmediatamente con otra muestra para confirmar el diagnóstico. Se necesitan al menos dos resultados positivos para confirmar la infección en el niño; de manera similar, para descartar la infección en los no lactantes se requieren al menos dos resultados negativos de pruebas virológicas (uno obtenido después de las dos semanas de vida y uno obtenido después de las cuatro semanas de vida) o un solo resultado negativo de una prueba virológica obtenido después del primer mes de edad o una sola prueba de anticuerpos negativa después de los 6 meses de edad, y se recomienda siempre confirmar el resultado negativo con otra prueba de anticuerpos entre los 12 y los 18 meses de edad [79].

## Problemas con las pruebas diagnósticas

Las pruebas diagnósticas para la infección por VIH pueden presentar varios problemas; entre ellos, arrojar un resultado indeterminado en el Western blot. En estos casos se recomienda analizar una nueva muestra en uno a tres meses. Durante este lapso de tiempo es posible que el paciente o haga seroconversión o que su Western blot muestre más bandas. Es importante correr ambas muestras simultáneamente para observar el cambio de la reactividad en el tiempo y verificar que no se deban a variaciones en la técnica misma. También se pueden presentar inconsistencias en los resultados de las pruebas de tamización y las confirmatorias. Algunos motivos incluyen los errores técnicos al marcar las muestras o durante el procedimiento, pero también

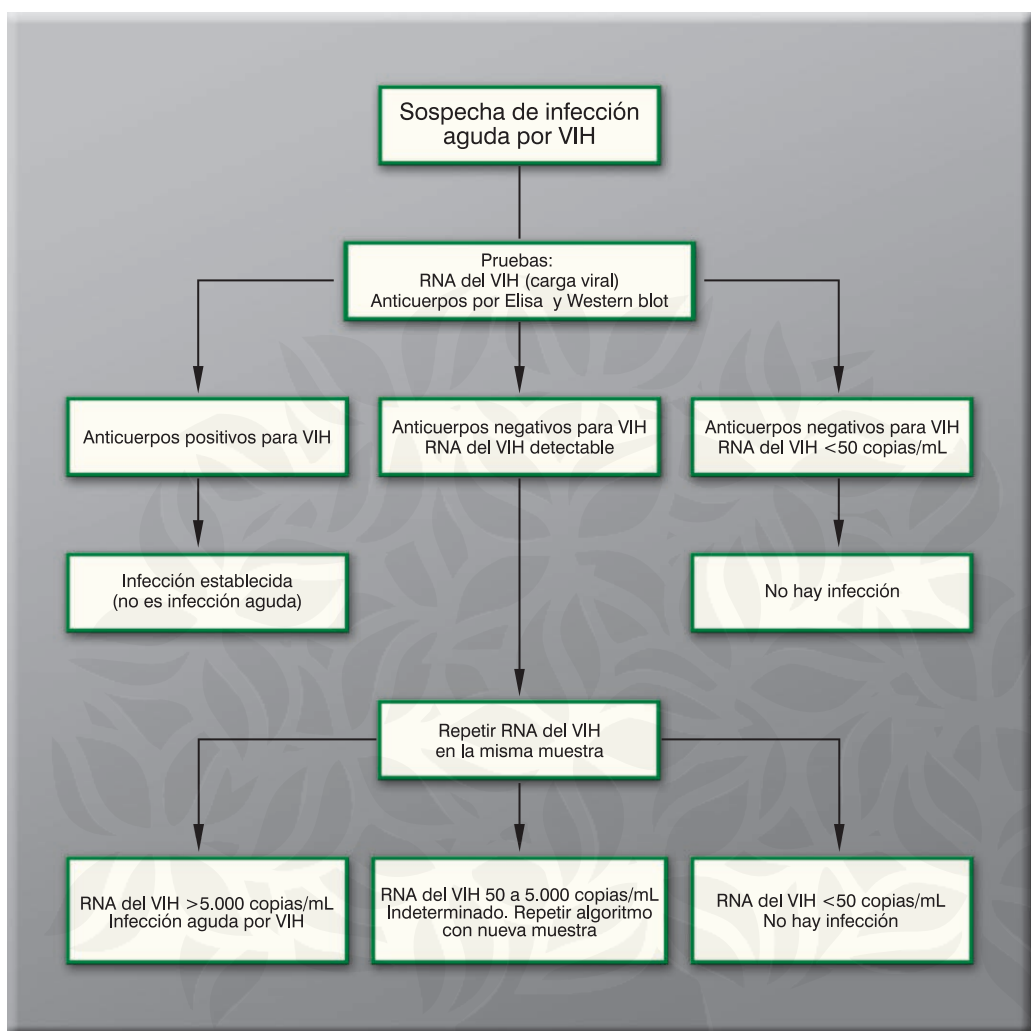
se deben tener en cuenta las variaciones de los antígenos y anticuerpos durante el curso de la infección y la variabilidad en los subtipos del VIH. Por último está la dificultad para el diagnóstico de la infección en el neonato, que se da por la presencia de anticuerpos maternos hasta incluso el primer año de edad. En estos casos son útiles las pruebas que buscan antígenos, como el p24, y las pruebas que detectan el material genético del VIH.

En la **figura 18** se esquematiza un diagrama de flujo para el diagnóstico de la infección aguda por VIH. Los resultados de las pruebas para VIH deben ser en lo posible comunicadas por el médico del paciente y de ser necesario deben ser remitidos al especialista para iniciar terapia.

### Otras pruebas de laboratorio útiles en los pacientes infectados por VIH

Una vez que los pacientes han sido diagnosticados con infección por VIH deben tener una evaluación inicial clínica y de laboratorio con el fin de tener valores basales que ayuden a determinar el estadio de la infección y la presencia de comorbilidades infecciosas y no infecciosas que

Tabla 8. Pruebas de laboratorio de utilidad para los pacientes infectados con VIH		
Prueba	Indicación	Utilidad
Recuento de linfocitos T CD4	En todos los pacientes cada 3 a 6 meses	Determinar el estadio de la infección y el riesgo de infecciones oportunistas
RNA del VIH (carga viral)	En todos los pacientes cada 3 a 6 meses	Determinar la actividad de la infección
Genotipo del VIH	Antes de iniciar la terapia antirretroviral	Determinar presencia de virus resistentes a los antirretrovirales
Hepatitis B	Al momento del diagnóstico de infección por VIH	Determinar la necesidad de vacunar si la prueba es negativa o de tratar si es positiva
Hepatitis C	Al momento del diagnóstico de infección por VIH y luego anualmente	Determinar la necesidad de tratamiento o de educación preventiva
Serología VDRL	Al momento del diagnóstico de infección por VIH y luego anualmente	Tratamiento si es positiva
ETS (blenorragia, clamidia)	Al momento del diagnóstico de infección por VIH y luego anualmente	Tratamiento si es positiva
Tuberculosis	Al momento del diagnóstico de infección por VIH y luego anualmente	Tratamiento o profilaxis
Citología vaginal	Al momento del diagnóstico de infección por VIH y luego anualmente	Determinar si hay displasia asociada al virus de Papiloma humano
Toxoplasma IgG	Basal	Educación preventiva si la prueba es negativa, si es positiva hacer profilaxis cuando los linfocitos CD4 <100/μL
Citomegalovirus IgG	Basal	Aplicar sangre sin leucocitos si requiere transfusión y la prueba es negativa. Si es positiva evaluar para retinitis cuando los linfocitos CD4 <100/μL
Varicela zoster IgG	Basal	Profilaxis si es negativa y hay exposición al virus
Cultivo para complejo <i>Mycobacterium avium</i>	En SIDA avanzado (linfocitos CD4 entre 50 y 100/μL)	Antes de comenzar profilaxis si hay síntomas y recuento de linfocitos CD4 <100/μL
Perfil metabólico completo	Basal y periódicamente	Pruebas hepáticas, renales, de desnutrición, hipergammaglobulinemia
Hemograma completo	Basal y periódicamente	Detectar anomalías en los componentes del hemograma
Uroanálisis	Basal y periódicamente	Detectar nefropatía



**Figura 18.** Algoritmo para el diagnóstico de la infección aguda por VIH. El diagnóstico de la infección aguda por VIH se basa en la detección del material genético viral, en ausencia de anticuerpos contra el virus.

haya que resolver en caso de que se tenga que iniciar la terapia con antirretrovirales tan pronto como sea posible. En la **tabla 8** se enuncian las principales pruebas de laboratorio y su utilidad en el seguimiento de los pacientes infectados por VIH [117].

## Tratamiento

El tratamiento disponible hoy en día para la infección con VIH consiste en una terapia antirretroviral altamente activa (HAART, por *Highly Active Antiretroviral Therapy*). Esta terapia consiste en combinaciones de al menos tres medicamentos antirretrovirales. Hasta el momento los antirretrovirales disponibles tienen su mecanismo de acción inhibiendo uno de los siguientes cuatro pasos en la replicación viral:

- Bloqueando la enzima transcriptasa reversa, que el virus utiliza para convertir su material genético compuesto por RNA en DNA. Los medicamentos que inhiben este paso son los inhi-

bidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos y los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos.

- Bloqueando la enzima proteasa, que el virus utiliza para clivar (cortar) las proteínas producidas por los genes estructurales para generar las partículas virales infecciosas.
- Inhibiendo la fusión de las membranas de virus y de la célula, mediante la unión del medicamento a la glicoproteína viral gp41 o al coreceptor CCRX5, impidiendo por lo tanto la entrada del virus a la célula.
- Bloqueando la enzima integrasa, que el virus utiliza para integrarse al genoma de la célula que invade. Este es el antirretroviral más recientemente aprobado por la FDA.

La situación clínica del paciente (presencia o ausencia de eventos oportunistas), el recuento de linfocitos T CD4 positivos y la carga viral son los parámetros utilizados para tomar decisiones para el inicio y modificación de la terapia antirretroviral, así como para monitorear su eficacia. La carga viral es un mejor indicador de la respuesta a la terapia que el recuento de células CD4 positivas. Antes de iniciarse el tratamiento se deben obtener los valores basales y luego monitorear la respuesta a los antirretrovirales con una o ambas pruebas, idealmente cada 1 a 3 meses. La meta es disminuir la carga viral a <50 copias de RNA del VIH por mL [118]. Una vez iniciada la terapia antirretroviral, la carga viral cae rápidamente de 1 a 2 log/mL (de 10 a 100 veces) y el nadir alcanzado a las 4 a 8 semanas se correlaciona con la duración de la respuesta [119, 120]. En la mayoría de los pacientes que reciben por primera vez terapia antirretroviral (llamados “naive”) se alcanza el nivel de indetectable (<50 copias de RNA del VIH por mL), después de 3 a 8 semanas de terapia antirretroviral [121]. Algunos pacientes, especialmente aquellos que inician con altos niveles de carga viral, pueden demorarse más de 24 semanas para alcanzar niveles no detectables [122].

La forma más práctica de evaluar la respuesta inmune a los antirretrovirales es cuantificando el incremento de los linfocitos CD4, lo cual se puede observar durante las primeras semanas después del inicio de la terapia antirretroviral [123, 124]. El incremento de los linfocitos CD4 es lento pero constante en el tiempo. No hay datos que nos permita proporcionar una definición de lograr una adecuada respuesta inmune. En general, los estudios de cinética celular muestran que durante el primer año el incremento de los linfocitos CD4 es de 50 a 100 células por  $\mu$ L [125].

## ¿Cuándo se debe iniciar la terapia?

La decisión de iniciar terapia antirretroviral se debe basar en tres elementos: síntomas, recuento de linfocitos CD4 positivos y carga viral. Los pacientes con una infección por VIH sintomática (eventos clasificados como B y C por el CDC) [56] deben iniciar terapia antirretroviral en todos los casos. Si el paciente tiene una infección oportunista aguda, la terapia antirretroviral debe retardarse por unas pocas semanas, hasta que las circunstancias clínicas lo permitan. Para pacientes con una infección asintomática, el momento de iniciar la terapia será basado en el número de linfocitos CD4 células por  $\mu$ L y la carga viral, así:

- Pacientes con un recuento de linfocitos CD4 <200 células por  $\mu$ L deben iniciar terapia antirretroviral.
- Pacientes con un recuento de linfocitos CD4 entre 200 y 350 células por  $\mu$ L deben iniciar terapia antirretroviral en la mayoría de los casos. Sin embargo, si persisten recuentos estables cercanos a 350 células por  $\mu$ L acompañados de una carga viral baja ( $\pm$  20.000 copias de RNA del VIH por mL) se puede retrasar el inicio de la terapia.



**Tabla 9.** Factores a tener en cuenta al elegir el esquema antirretroviral

Grado de inmunosupresión y carga viral basal

Adherencia

Conveniencia del régimen

Restricciones de la dieta con respecto a la terapia antirretroviral de inicio

Presencia de comorbilidad

Efectos secundarios a corto, mediano y largo plazo

Reacciones farmacocinéticas potenciales

Posibles alternativas farmacológicas en el caso de falla terapéutica

■ Pacientes con un recuento de linfocitos CD4 >350 células por  $\mu\text{L}$  son candidatos a diferir la terapia antirretroviral [103].

## ¿Cuál combinación de medicamentos antirretrovirales debe ser utilizada?

En el presente, el régimen antirretroviral de primera elección es una combinación de tres medicamentos, incluyendo dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa y un inhibidor de proteasa “boosted” (potenciado) o un no nucleósido. La mayoría de estas combinaciones permiten disminuir la carga viral a

<50 copias de RNA del VIH por mL a las 48 semanas en el 60% y 70% de los casos [126]. Las guías de tratamiento deben considerar como “régimen preferido” aquellos que son respaldados por ensayos clínicos a largo plazo, con óptima eficacia y durabilidad, tolerabilidad aceptable y fáciles de seguir. Los “régimenes alternativos” son considerados aquellos que también han comprobado su eficacia en ensayos clínicos, pero con un menor número de pacientes o por un periodo de tiempo más corto, o que son menos eficaces, más tóxicos o de más difícil toma. En la **tabla 9** se enuncian los principales factores que deben ser tenidos en cuenta al elegir la terapia antirretroviral.

Con respecto a las diferentes combinaciones de antirretrovirales, debemos señalar varios puntos:

- La mayoría de la experiencia que se tiene con pacientes con inmunosupresión avanzada (recuento de linfocitos CD4 <100 células por  $\mu\text{L}$ ) es con la combinación de inhibidores nucleósidos con lopinavir/ritonavir (LPV/r) o efavirenz (EFV) [127, 128].
- Régimenes compuestos por 3 inhibidores nucleósidos son menos eficaces que los régimenes compuestos por 2 inhibidores nucleósidos + 1 inhibidor no nucleósido y también hay reportes que indican que son menos eficaces que 2 inhibidores nucleósidos + 1 inhibidor de proteasa en pacientes con carga viral muy alta [129].
- Hay poca experiencia con la combinación de medicamentos de las tres familias (inhibidores nucleósidos, no nucleósidos e inhibidores de proteasa), aunque puede ser muy potente, su complejidad, toxicidad y limitado futuro terapéutico no ofrece una alternativa atractiva para ser recomendada como terapia inicial [103, 130].
- En un estudio reciente, la combinación de un no nucleósido y un inhibidor de proteasa ha probado ser tan eficaz como una terapia triple con inhibidores de proteasa, aunque en estudios anteriores se había demostrado lo contrario e inclusive que puede tener un efecto más tóxico sobre el metabolismo de los lípidos [127].
- Los inhibidores de fusión de membranas, tales como el enfuvirtide (T-20), no deben ser utilizados como terapia inicial y deben reservarse para pacientes cuyos régimenes previos han fallado.
- La evidencia no demuestra que el utilizar más de tres medicamentos antirretrovirales como terapia inicial, produzca mejores resultados que el régimen tradicional de tres medicamentos [131, 132].

**Tabla 10.** Antirretrovirales aprobados por la FDA

**Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos**

Zidovudina (ZDV or AZT)  
Zalcitabina (ddC)  
Didanosina (ddI)  
Estavudina (d4T)  
Lamivudina (3TC)  
Abacavir (ABC)

**Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleótidos**

Adefovir (ADV)  
Tenofovir (TDF)  
Cidofovir (CDV)  
Emtricitabina (FTC)

**Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos**

Nevirapina (NVP)  
Delavirdina (DLV)  
Efavirenz (EFV)  
Etravirina (TMC125)

**Inhibidores de proteasa**

Fosamprenavir (FPV)  
Saquinavir (SQV)  
Indinavir (IDV)  
Ritonavir (RTV)  
Nelfinavir (NFV)  
Amprenavir (APV)  
Lopinavir (LPV)  
Tipranavir (TPV)  
Atazanavir (ATV)

**Inhibidores de la entrada y fusión**

Enfuvirtida (T-20)  
Maraviroc

**Inhibidores de la integrasa**

Raltegravir (MK-0518)

En la **tabla 10** se clasifican los agentes antirretrovirales aprobados por la FDA, de acuerdo con su mecanismo de acción.

## Recomendaciones para la terapia inicial

■ Para la terapia inicial se pueden utilizar 2 inhibidores nucleósidos + EFV o 2 inhibidores nucleósidos + 1 inhibidor de proteasa “*boosted*” (IP/r). La combinación de 3 inhibidores nucleósidos (AZT + 3TC + ABC) es una alternativa cuando los regímenes previos no pueden ser utilizados (ver **tabla 11**).

■ Para el paciente “*naive*”, los regímenes basados en un no nucleósido son generalmente mejores que los regímenes basados en un inhibidor de proteasa “*boosted*”, debido a su alta eficacia comprobada en numerosos ensayos clínicos, la baja carga de píldoras que los hacen más fáciles de utilizar, las pocas interacciones farmacocinéticas serias, su perfil metabólico más favorable y su bajo costo.

La principal ventaja de los inhibidores de proteasa “*boosted*” es su barrera genética alta para el desarrollo de resistencia. Su barrera genética alta los hace más atractivos que los no nucleósidos en casos de resistencia primaria y en pacientes expuestos a periodos prolongados y repetidos de falta de adherencia a la terapia antirretroviral [133].

## Falla de terapia antirretroviral

La falla de la terapia antirretroviral puede ser definida desde un punto de vista inmunológico, clínico o virológico, pero específicamente cuando mencionamos el término falla terapéutica, nos referimos a la falla virológica. La incidencia de falla terapéutica, sus causas y el perfil de mutantes resistentes selectivos han cambiado en los 10 años de historia de terapia antirretroviral. El periodo temprano (1996 a 1999) fue caracterizado por un uso generalizado de combinaciones tóxicas y complejas de inhibidores nucleósidos e inhibidores de proteasa sin “*boosting*”, en pacientes que habían recibido terapia subóptima con inhibidores nucleósidos. Hubo reportes de incidencia de resistencia en el 20% al 60% de los pacientes tomando su primera terapia antirretroviral [124, 134, 135].

Los pacientes que tenemos ahora con multiresistencia a la infección por VIH son de ese periodo. Desde 1999 (terapia antirretroviral reciente) y coincidiendo con la introducción de no nucleósidos y de los inhibidores de proteasa potenciados con bajas dosis de ritonavir (RTV), la incidencia y las características de la falla de la terapia antirretroviral temprana, han cambiado sustancialmente. Muchos estudios muestran una baja incidencia de falla terapéutica después de la introducción de los no nucleósidos como componentes de la terapia antirretroviral [136, 137].

Tabla 11. Combinaciones de terapia antirretroviral en el tratamiento de pacientes “naive”

Combinaciones posibles	Regímenes		
Regímenes preferidos	Una droga de la columna A + una de la columna B + una de la columna C		
	A	B	C
	Tenofovir (TDF) Abacavir (ABC) Zidovudina (AZT)	Lamivudina (3TC) Emtricitabina (FTC)	Efavirenz (EFV) Lopinavir (LPV/r) Fosamprenavir/r (FVP/r)
	Didanosina (ddl)		Nevirapina (NVP) Atazanavir (ATV) Saquinavir/r (SQV/r) Nelfinavir (NFV)
Regímenes contraindicados	Regímenes con Saquinavir sin terapia “boosted” (de alta potencia) Regímenes con combinaciones de 3 análogos de nucleósidos + 1 no nucleósido o un inhibidor de proteasa ABC + t3TC + TDF (inducen mutaciones virales asociadas a resistencia) ddl + 3TC + TDF (inducen mutaciones virales asociadas a resistencia) d4T + ddl (toxicidad) d4T + AZT (antagonismo demostrado) 3TC + FTC (similar mecanismo de acción)		

La era moderna muestra una preferencia generalizada por los regímenes simples combinando inhibidores nucleósidos no timidínicos y no nucleósidos o inhibidores de proteasa potenciados (IP/r), regímenes que llevan a un cambio en el perfil de mutaciones de resistencia durante la primera falla virológica [138].

Vacunas

El desarrollo de una vacuna para el VIH ha sido un proceso lento debido a que los métodos tradicionales para producir vacunas no han dado resultado. Los nuevos métodos que están siendo empleados, que incluyen el uso de vectores recombinantes, vacunas con DNA y combinaciones con diferentes vectores virales, han mostrado resultados alentadores en modelos con primates no humanos. En el momento se encuentra en Fase III una vacuna con un vector viral que expresa los genes gag, pol y la glicoproteína gp120, la cual está siendo probada en Tailandia en 16.000 voluntarios [139].

Conclusión

La pandemia causada por el VIH se ha diseminado a más de 150 países en seis continentes. A pesar de los esfuerzos de prevención, la infección por VIH continúa presentándose de manera permanente por la falta de una vacuna efectiva. Además de los factores virales y del hospedero que influyen en la rápida progresión de la enfermedad, un diagnóstico tardío de infección por VIH y un seguimiento médico inadecuado, además de las altas prevalencias de tuberculosis y otros patógenos oportunistas, acortan la vida de estos pacientes en países en vía de desarrollo [32]. La variabilidad del VIH y la posibilidad de surgir nuevas cepas recombinantes continúa siendo un desafío para el diagnóstico, tratamiento y prevención de esta epidemia global.

**Summary:** Human immunodeficiency virus (HIV) is the causative agent for AIDS. More than 30 million people worldwide are currently living with HIV/AIDS. To date, two major viral types have been characterized: HIV-1, the predominant type throughout the world, and HIV-2, restricted to West Africa. The virus infects men and women in nearly equal numbers and is a major cause of mortality in young adults. This virus is among the most genetically variable of human pathogens, which makes vaccination development a major problem. Heterosexual transmission remains the dominant mode of transmission and accounts for 85% of all HIV-1 infections. The introduction of protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in 1995 began

the era of highly active antiretroviral therapy (HAART), which has resulted in a dramatic decrease in the morbidity and mortality by the disease; however, eradication of the virus once a person has been infected, remains impossible. A comprehensive and detailed information of the virus is an important foundation for diagnosis, treatment and prevention of the infection.

**Key words:** HIV, epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment.

**Tobón-Pereira JC, Toro-Montoya AI.** Study of the patient with HIV infection. *Medicina & Laboratorio* 2008; 14: 11-XX.

Module 1 (Clinic and laboratory), number 66. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®.

Received on November 20, 2007; accepted on January 9, 2008.

## Bibliografía

1. Hymes KB, Cheung T, Greene JB, Prose NS, Marcus A, Ballard H, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases. *Lancet* 1981; 2: 598-600.
2. Fauci AS. The AIDS epidemic--considerations for the 21st century. *N Engl J Med* 1999; 341: 1046-1050.
3. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871.
4. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 224: 500-503.
5. Weiss SH, Goedert JJ, Sarngadharan MG, Bodner AJ, Gallo RC, Blattner WA. Screening test for HTLV-III (AIDS agent) antibodies. Specificity, sensitivity, and applications. *JAMA* 1985; 253: 221-225.
6. UNAIDS. AIDS Epidemic Update. December 2007.
7. Paranjape RS. Immunopathogenesis of HIV infection. *Indian J Med Res* 2005; 121: 240-255.
8. Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res Ther* 2007; 4: 11.
9. Baggaley RF, Boily MC, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. *Aids* 2006; 20: 805-812.
10. Bongertz V. Vertical human immunodeficiency virus type 1--HIV-1--transmission--a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96: 1-14.
11. Chan DJ. Factors affecting sexual transmission of HIV-1: current evidence and implications for prevention. *Curr HIV Res* 2005; 3: 223-241.
12. Núñez M, Soriano V, González-Lahoz J. Clinical manifestations of HIV infection in the HAART era. *AIDS Rev* 2001; 3: 216-222.
13. Immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1983; 31: 697-698.
14. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 233: 343-346.
15. Reeves JD, Doms RW. Human immunodeficiency virus type 2. *J Gen Virol* 2002; 83: 1253-1265.
16. Hightower M, Kallas EG. Diagnosis, antiretroviral therapy, and emergence of resistance to antiretroviral agents in HIV-2 infection: a review. *Braz J Infect Dis* 2003; 7: 7-15.
17. Levy JA. HIV pathogenesis and long-term survival. *Aids* 1993; 7: 1401-1410.
18. Rubbert A, Behrens G, Ostrow M. Pathogenesis of HIV-1 infection. In *HIV Medicine* 2007, Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. 15th edition, Flying Publisher; Paris. 2007; 59-86.
19. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984; 312: 763-767.
20. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, Gruest J, Guetard D, Hercend T, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984; 312: 767-768.
21. Bour S, Geleziunas R, Wainberg MA. The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection. *Microbiol Rev* 1995; 59: 63-93.
22. Weber J, Piontkivska H, Quinones-Mateu ME. HIV type 1 tropism and inhibitors of viral entry: clinical implications. *AIDS Rev* 2006; 8: 60-77.
23. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872-877.
24. Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 381: 661-666.
25. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, Smyth RJ, Samson M, Peiper SC, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996; 85: 1149-1158.



26. **Wyatt R, Sodroski J.** The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. *Science* 1998; 280: 1884-1888.
27. **Zheng YH, Lovsin N, Peterlin BM.** Newly identified host factors modulate HIV replication. *Immunol Lett* 2005; 97: 225-234.
28. **Robertson DL, Hahn BH, Sharp PM.** Recombination in AIDS viruses. *J Mol Evol* 1995; 40: 249-259.
29. **McCutchan FE.** Global epidemiology of HIV. *J Med Virol* 2006; 78 Suppl 1: S7-S12.
30. **Brennan CA, Bodelle P, Coffey R, Harris B, Holzmayer V, Luk KC, et al.** HIV global surveillance: foundation for retroviral discovery and assay development. *J Med Virol* 2006; 78 Suppl 1: S24-29.
31. **Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q.** HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet* 2006; 368: 489-504.
32. **Hu DJ, Buve A, Baggs J, van der Groen G, Dondero TJ.** What role does HIV-1 subtype play in transmission and pathogenesis? An epidemiological perspective. *Aids* 1999; 13: 873-881.
33. **Archer J, Robertson DL.** Understanding the diversification of HIV-1 groups M and O. *Aids* 2007; 21: 1693-1700.
34. **Greene WC.** A history of AIDS: looking back to see ahead. *Eur J Immunol* 2007; 37 Suppl 1: S94-102.
35. **Kamps B, Hoffmann C.** Epidemiology of HIV-1 infection. In *HIV Medicine 2007*, Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. 15th edition, Flying Publisher; Paris. 2007; 28.
36. **Schwarzc S, Scheer S, McFarland W, Katz M, Valleroy L, Chen S, et al.** Prevalence of HIV infection and predictors of high-transmission sexual risk behaviors among men who have sex with men. *Am J Public Health* 2007; 97: 1067-1075.
37. **Kiessling AA.** Isolation of human immunodeficiency virus type 1 from semen and vaginal fluids. *Methods Mol Biol* 2005; 304: 71-86.
38. **Rothenberg RB, Scarlett M, del Rio C, Reznik D, O'Daniels C.** Oral transmission of HIV. *Aids* 1998; 12: 2095-2105.
39. **Cohen MS.** Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. *Lancet* 1998; 351 Suppl 3: 5-7.
40. **Weller SC.** A meta-analysis of condom effectiveness in reducing sexually transmitted HIV. *Soc Sci Med* 1993; 36: 1635-1644.
41. **Stramer SL.** Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 702-707.
42. **Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, et al.** A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1485-1490.
43. **Chou R, Smits AK, Huffman LH, Fu R, Korthuis PT.** Prenatal screening for HIV: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 143: 38-54.
44. **Centers for Disease Control.** Revised recommendations for HIV screening of pregnant women. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50: 63-85; quiz CE61-19a62-CE66-19a62.
45. **Auerbach JD, Coates TJ.** HIV prevention research: accomplishments and challenges for the third decade of AIDS. *Am J Public Health* 2000; 90: 1029-1032.
46. **Mofenson LM.** Advances in the prevention of vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 295-308.
47. **John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, Janoff EN, Nkengasong J, Read JS, et al.** Breast-feeding and Transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 196-202.
48. **Campo J, Perea MA, del Romero J, Cano J, Hernando V, Bascones A.** Oral transmission of HIV, reality or fiction? An update. *Oral Dis* 2006; 12: 219-228.
49. **Gershon RR, Vlahov D, Nelson KE.** The risk of transmission of HIV-1 through non-percutaneous, non-sexual modes--a review. *Aids* 1990; 4: 645-650.
50. **Derdeyn CA, Decker JM, Bibollet-Ruche F, Mokili JL, Muldoon M, Denham SA, et al.** Envelope-constrained neutralization-sensitive HIV-1 after heterosexual transmission. *Science* 2004; 303: 2019-2022.
51. **Dorak MT, Tang J, Penman-Aguilar A, Westfall AO, Zulu I, Lobashevsky ES, et al.** Transmission of HIV-1 and HLA-B allele-sharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples. *Lancet* 2004; 363: 2137-2139.
52. **Haase AT.** Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 783-792.
53. **Derdeyn CA, Silvestri G.** Viral and host factors in the pathogenesis of HIV infection. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 366-373.
54. **Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, et al.** Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999; 179: 859-870.
55. **Han Y, Wind-Rotolo M, Yang HC, Siliciano JD, Siliciano RF.** Experimental approaches to the study of HIV-1 latency. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 95-106.
56. **Centers for Disease Control.** 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41: 1-19.
57. **World Health Organization.** Interim WHO Clinical Staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS Case Definitions for Surveillance. 2005. [www.who.int/hiv/pub/guidelines/casedefinitions/en/index.html](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/casedefinitions/en/index.html).
58. **Rouet F, Elenga N, Msellati P, Montcho C, Viho I, Sakarovich C, et al.** Primary HIV-1 infection in African children infected through breastfeeding. *Aids* 2002; 16: 2303-2309.
59. **Kahn JO, Walker BD.** Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 33-39.
60. **Quinn TC.** Acute primary HIV infection. *JAMA* 1997; 278: 58-62.
61. **Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, et al.** Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005; 191: 1403-1409.
62. **Vergis EN, Mellors JW.** Natural history of HIV-1 infection. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 809-825, v-vi.
63. **Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC.** Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001; 344: 720-725.
64. **Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS.** New concepts in the

- immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 327-335.
65. **Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS.** Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science* 1996; 271: 324-328.
66. **Valdez H, Carlson NL, Post AB, Asaad R, Heeger PS, Lederman MM, et al.** HIV long-term non-progressors maintain brisk CD8 T cell responses to other viral antigens. *Aids* 2002; 16: 1113-1118.
67. **Kulkarni PS, Butera ST, Duerr AC.** Resistance to HIV-1 infection: lessons learned from studies of highly exposed persistently seronegative (HEPS) individuals. *AIDS Rev* 2003; 5: 87-103.
68. **Sierra S, Kupfer B, Kaiser R.** Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol* 2005; 34: 233-244.
69. **Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al.** Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *Aids* 2002; 16: 1119-1129.
70. **Saloojee H, Violari A.** Regular review: HIV infection in children. *Bmj* 2001; 323: 670-674.
71. **Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, Cappello N, D'Elia R, Loy A, et al.** Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. The Italian Register for HIV Infections in Children. *Lancet* 1992; 339: 1249-1253.
72. **de Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al.** Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA* 2000; 284: 190-197.
73. **Yeom JS, Jun G, Chang Y, Sohn MJ, Yoo S, Kim E, et al.** Evaluation of a new fourth generation enzyme-linked immunosorbent assay, the LG HIV Ag-Ab Plus, with a combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/O screening test. *J Virol Methods* 2006; 137: 292-297.
74. **Yeom JS, Lee JB, Ryu SH, Kang HJ, Kim S, Kim YA, et al.** Evaluation of a new third-generation ELISA for the detection of HIV infection. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 73-78.
75. **Gurtler L.** Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet* 1996; 348: 176-179.
76. **Mylonakis E, Paliou M, Lally M, Flanigan TP, Rich JD.** Laboratory testing for infection with the human immunodeficiency virus: established and novel approaches. *Am J Med* 2000; 109: 568-576.
77. **Sloand EM, Pitt E, Chiarello RJ, Nemo GJ.** HIV testing. State of the art. *JAMA* 1991; 266: 2861-2866.
78. **Sullivan PS, Schable C, Koch W, Do AN, Spira T, Lansky A, et al.** Persistently negative HIV-1 antibody enzyme immunoassay screening results for patients with HIV-1 infection and AIDS: serologic, clinical, and virologic results. Seronegative AIDS Clinical Study Group. *Aids* 1999; 13: 89-96.
79. **Read JS.** Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics* 2007; 120: e1547-1562.
80. **Burgard M, Mayaux MJ, Blanche S, Ferroni A, Guihard-Moscato ML, Allemon MC, et al.** The use of viral culture and p24 antigen testing to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1192-1197.
81. **Sherman GG, Stevens G, Stevens WS.** Affordable diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infants by p24 antigen detection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 173-176.
82. **Phillips AN, Elford J, Sabin C, Bofill M, Janossy G, Lee CA.** Immunodeficiency and the risk of death in HIV infection. *JAMA* 1992; 268: 2662-2666.
83. **Tsoukas CM, Bernard NF.** Markers predicting progression of human immunodeficiency virus-related disease. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 14-28.
84. **Weber B, Behrens N, Doerr HW.** Detection of human immunodeficiency virus type 1 and type 2 antibodies by a new automated microparticle immunoassay AxSYM HIV-1/HIV-2. *J Virol Methods* 1997; 63: 137-143.
85. **Brust S, Duttman H, Feldner J, Gurtler L, Thorstensson R, Simon F.** Shortening of the diagnostic window with a new combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/O screening test. *J Virol Methods* 2000; 90: 153-165.
86. **Giachetti C, Linnen JM, Kolk DP, Dockter J, Gillotte-Taylor K, Park M, et al.** Highly sensitive multiplex assay for detection of human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus RNA. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2408-2419.
87. **Benjamin RJ.** Nucleic acid testing: update and applications. *Semin Hematol* 2001; 38: 11-16.
88. **O'Gorman MR, Weber D, Landis SE, Schoenbach VJ, Mittal M, Folds JD.** Interpretive criteria of the Western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 26-30.
89. **DeSimone JA, Pomerantz RJ.** New methods for the detection of HIV. *Clin Lab Med* 2002; 22: 573-592, v.
90. **Celum CL, Coombs RW, Jones M, Murphy V, Fisher L, Grant C, et al.** Risk factors for repeatedly reactive HIV-1 EIA and indeterminate western blots. A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1129-1137.
91. **Dodd RY, Fang CT.** The western immunoblot procedure for HIV antibodies and its interpretation. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 240-245.
92. **Kleinman S.** The significance of HIV-1-indeterminate western blot results in blood donor populations. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 298-303.
93. **Relucio K, Holodniy M.** HIV-1 RNA and viral load. *Clin Lab Med* 2002; 22: 593-610.
94. **Gange SJ, Mellors JW, Lau B, Detels R, Phair JP, Munoz A, et al.** Longitudinal patterns of HIV type 1 RNA among individuals with late disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17: 1223-1229.
95. **Berger A, Preiser W, Doerr HW.** The role of viral load determination for the management of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *J Clin Virol* 2001; 20: 23-30.
96. **Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA.** Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-1170.
97. **Mulder J, McKinney N, Christopherson C, Sninsky J, Greenfield L, Kwok S.** Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: application to acute retroviral infection. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 292-300.
98. **O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al.** Changes in plasma HIV-1 RNA and

- CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334: 426-431.
99. **Nesheim S, Palumbo P, Sullivan K, Lee F, Vink P, Abrams E, et al.** Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 192-195.
  100. **Campuzano-Maya G.** Utilidad de la carga viral en la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Medicina & Laboratorio* 1997; 7: 307-322.
  101. **Toro-Montoya AI.** Cuantificación de la carga viral. *Medicina & Laboratorio* 1997; 7: 323-332.
  102. **Toro-Montoya AI, Correa-Bermúdez AM, Campuzano-Maya G.** Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la determinación de carga viral del virus de la inmunodeficiencia humana. *Medicina & Laboratorio* 1998; 8: 627-642.
  103. **Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK.** Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 1-55.
  104. **Kimmel AD, Losina E, Freedberg KA, Goldie SJ.** Diagnostic tests in HIV management: a review of clinical and laboratory strategies to monitor HIV-infected individuals in developing countries. *Bull World Health Organ* 2006; 84: 581-588.
  105. **Mientjes GH, van Ameijden EJ, Roos MT, de Leeuw NA, van den Hoek JA, Coutinho RA, et al.** Large diurnal variation in CD4 cell count and T-cell function among drug users: implications for clinical practice and epidemiological studies. *Aids* 1992; 6: 1269-1272.
  106. **Raboud JM, Haley L, Montaner JS, Murphy C, Januszewska M, Schechter MT.** Quantification of the variation due to laboratory and physiologic sources in CD4 lymphocyte counts of clinically stable HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10 Suppl 2: S67-73.
  107. **Schupbach J, Boni J, Flepp M, Tomasik Z, Joller H, Opravil M.** Antiretroviral treatment monitoring with an improved HIV-1 p24 antigen test: an inexpensive alternative to tests for viral RNA. *J Med Virol* 2001; 65: 225-232.
  108. **Martínez PM, Torres AR, Ortiz de Lejarazu R, Montoya A, Martín JF, Eiros JM.** Human immunodeficiency virus antibody testing by enzyme-linked fluorescent and western blot assays using serum, gingival-crevicular transudate, and urine samples. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1100-1106.
  109. **Meehan MP, Sewankambo NK, Wawer MJ, McNairn D, Quinn TC, Lutalo T, et al.** Sensitivity and specificity of HIV-1 testing of urine compared with serum specimens: Rakai, Uganda. The Rakai Project Team. *Sex Transm Dis* 1999; 26: 590-592.
  110. **Palumbo P.** Laboratory findings in HIV infection in infancy. *Clin Perinatol* 1994; 21: 109-124.
  111. **Constantine NT, Zink H.** HIV testing technologies after two decades of evolution. *Indian J Med Res* 2005; 121: 519-538.
  112. **Ward JM, O'Leary TJ, Baskin GB, Benveniste R, Harris CA, Nara PL, et al.** Immunohistochemical localization of human and simian immunodeficiency viral antigens in fixed tissue sections. *Am J Pathol* 1987; 127: 199-205.
  113. **Shapshak P, Sun NC, Resnick L, Hsu MY, Tourtellotte WW, Schmid P, et al.** The detection of HIV by in situ hybridization. *Mod Pathol* 1990; 3: 146-153.
  114. **Quinn TC, Kline RL, Halsey N, Hutton N, Ruff A, Butz A, et al.** Early diagnosis of perinatal HIV infection by detection of viral-specific IgA antibodies. *JAMA* 1991; 266: 3439-3442.
  115. **Zehner R, Bratzke H, Mebs D.** Evaluation of a rapid assay system, HIV 1/HIV 2 Testpack, Abbott, to detect human immunodeficiency virus antibodies in postmortem blood. *J Forensic Sci* 1995; 40: 113-115.
  116. **Jackson JB.** Detection and quantitation of human immunodeficiency virus type 1 using molecular DNA/RNA technology. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 473-477.
  117. **Khalsa AM.** Preventive counseling, screening, and therapy for the patient with newly diagnosed HIV infection. *Am Fam Physician* 2006; 73: 271-280.
  118. **Fischl MA.** Antiretroviral therapy in 1999 for antiretroviral-naïve individuals with HIV infection. *Aids* 1999; 13 Suppl 1: S49-59.
  119. **Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, Sun E, Heath-Chiozzi ME, Valdes J, et al.** The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *Aids* 1998; 12: F9-14.
  120. **Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, Jackson JB, Grimes JM, Bosch RJ, et al.** Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. *Ann Intern Med* 2001; 135: 954-964.
  121. **Huang W, De Gruttola V, Fischl M, Hammer S, Richman D, Havlir D, et al.** Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2001; 183: 1455-1465.
  122. **Hicks C, King MS, Gulick RM, White AC, Jr., Eron JJ, Jr., Kessler HA, et al.** Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow-up study. *Aids* 2004; 18: 775-779.
  123. **Kelleher AD, Carr A, Saunders J, Cooper DA.** Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis* 1996; 173: 321-329.
  124. **Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al.** Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277: 112-116.
  125. **Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT, et al.** HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *Aids* 1999; 13: F35-43.
  126. **Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F.** Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *Aids* 2001; 15: 1369-1377.
  127. **Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, Peoples L, Powderly WG, Kilgman KL, et al.** A prospective, randomized, Phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *ACTG 5142*. Abstract presented at the XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006.
  128. **Ribaudo HJ, Kuritzkes DR, Lalama C, Schouten J, Schackman BR, Gulik R, et al.** Efavirenz-based regimens are potent in treatment-naïve subjects across a wide range of pre-treatment HIV-1 RNA and CD4 cell counts: 3 year



- results from ACTG 5095. Abstract presented at the XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006.
129. **Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, 3rd, et al.** Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004; 350: 1850-1861.
  130. **Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miro JM, Antela A, et al.** [Spanish GESIDA/Nacional AIDS Plan Recommendations for antiretroviral therapy in HIV-infected Adults (October 2004)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 564-642.
  131. **Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lalama C, Schackman BR, Meyer WA, 3rd, et al.** Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 769-781.
  132. **Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, DeJesus E, Liao Q, Lanier ER, et al.** Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 257-264.
  133. **Phillips AN, Dunn D, Sabin C, Pozniak A, Matthias R, Geretti AM, et al.** Long term probability of detection of HIV-1 drug resistance after starting antiretroviral therapy in routine clinical practice. *Aids* 2005; 19: 487-494.
  134. **Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD.** Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999; 131: 81-87.
  135. **Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, et al.** Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. Lancet* 1999; 353: 863-868.
  136. **Klein MB, Willemot P, Murphy T, Lalonde RG.** The impact of initial highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. *Aids* 2004; 18: 1895-1904.
  137. **Gratacos L, Tuset M, Codina C, Miro JM, Mallolas J, Miserachs N, et al.** [Antiretroviral therapy of HIV infection: duration and reasons for changing the first therapeutic regimen in 518 patients]. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 241-245.
  138. **Wainberg MA, Turner D.** Resistance issues with new nucleoside/nucleotide backbone options. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37 Suppl 1: S36-43.
  139. **Robinson HL.** HIV/AIDS vaccines: 2007. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 686-693.

Salinas de Manaure, Guajira. 2007  
Carlos A. Lozano M.

