

Medicina Genómica y Hallazgos Metabólicos en la Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1

Manuel Alejandro Mazariegos-Rubí*, Sergio Alberto Ramírez-García**, Nemesio Villa-Ruano**, Abisai Martínez-Sánchez**, Luz Rosalba Topete-González*, Nory O. Dávalos-Rodríguez*, Epifania Sánchez-Hernández***, Guilibaldo Zurita-Vásquez**, Horacio Duque-Bautista**, Lorena Guadalupe Ramón-Canul**, Guillermo Flores-Flores†, José Manuel Córdova-Cervantes**

Resumen

En este trabajo se hace un análisis en la era post-genómica de la infección por VIH tipo 1, entre los puntos analizados destacan la inmunopatogenia, epidemiología molecular, ciclo de vida, la importancia de la delección génica CCR5Δ32, así como del recuento absoluto de linfocitos CD4, los avances en la terapia farmacológica y de fitoterapia molecular. También se analiza la importancia del gen MDR-1 en la resistencia farmacológica, así como la predisposición genética en la progresión de la infección del VIH-1 y finalmente se presentan las alteraciones metabólicas asociadas.

Palabras clave: Anti-retrovirales, Co-receptor CCR5, Inmunodeficiencia adquirida, linfocitos CD4, Síndrome de toxicidad mitocondrial.

Abstract

In this work we analyze in the post-genomic period of the HIV1 infection. Among the points analyzed are immune pathogenesis, molecular epidemiology, life cycle, the important role of gene deletion CCR5Δ32, as well as the absolute count of CD4 lymphocytes, advances in drug therapy and molecular phytotherapy. We also discuss the role of the MDR1 gene in drug resistance as well as the genetic predisposition involved in the progression of the HIV-1 infection, and finally associated metabolic alterations are presented.

Keywords: Anti-retrovirals, Co-receptor CCR5, Human immunodeficiency virus, CD4 lymphocytes, mitochondrial toxicity syndrome.

Introducción

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) causado por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), representa a nivel mundial un problema de salud pública por las repercusiones en diferentes ámbitos psicológico, social, ético, religioso, moral, político y económico, en las diferentes unidades hospitalarias administrativas desde el primer hasta el tercer nivel. La interacción de estos factores es determinante junto con los factores genéticos de las diferencias clínicas y epidemiológicas de la infección por VIH-1 (interacción ambiente-genes). En el contexto actual

de la era post-genómica el presente trabajo tiene por objeto analizar conceptos aplicados a la clínica, que pueden ser útiles para el manejo clínico. Se hace un análisis de las bases moleculares de la inmunopatogenia del VIH, ya que su comprensión es crucial para explicar las diferencias en la respuesta a los antirretrovirales, así como nuevos tratamientos como vacunas y terapia antisentido. El primer caso de SIDA registrado, data del año 1981, el caso índice presentaba predisposición a infecciones oportunistas, linfoma de células B o sarcoma de Kaposi, depleción simultánea de

* Universidad de Guadalajara, Laboratorio de Variación Genética y Enfermedades, Instituto de Genética Humana; Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

** Universidad de la Sierra Sur, Instituto de Investigaciones sobre la Salud Pública.

*** Universidad de la Sierra Sur, Instituto de Estudios Municipales.

† Hospital de Especialidades Pediátricas del Centro Regional de Alta Especialidad de Chiapas.

** División de Medicina Interna, Wesler Medical Center, Ajijic, Jalisco, México.

Correspondencia: Manuel Alejandro Mazariegos-Rubi
Universidad de Guadalajara
Correo electrónico: ihm009@hotmail.com

linfocitos T con el grupo de diferenciación membranar tipo 4 (CD4). En 1983 se aisló e identificó el VIH-1 demostrándose las propiedades citopáticas contra de los linfocitos T CD4, así como la capacidad para formar sincitios y posterior muerte de las células¹. Los eventos fisiopatológicos ocasionados por el VIH, son consecuencia de la capacidad de éste para afectar a las células de funciones del sistema inmune, principalmente las células con el complejo de diferenciación CD4, entre estas los linfocitos T, macrófagos y otros polimorfonucleares. Otras células del sistema inmune como los linfocitos CD8 citotóxicos dependen de forma importante de las funciones específicas de los linfocitos CD4. Por ello, la infección producida por el VIH se considera como una enfermedad del sistema inmune caracterizada por la pérdida progresiva de las células T CD4. Sin embargo la inmunodeficiencia producida por el VIH no sólo se debe a una depleción de la inmunidad humoral, sino que también a la respuesta inmune contra otros patógenos, lo cual explica la presencia de infecciones oportunistas recurrentes¹. Se ha demostrado recientemente que en la etapa inicial de la infección se genera respuesta inmune específica para el VIH con una eficiencia parcial. Esta respuesta inmune coincide con la fase asintomática, así como la fase prolongada a la que le suele seguir la infección en la cual el virus se mantiene latente. Sin embargo en la mayoría de las personas con la infección, el sistema inmune termina fracasando y se produce el progreso normal de la enfermedad¹.

Inmunopatogenia de la infección por VIH

Los pacientes con una función deficiente de las células T son susceptibles a las infecciones por patógenos oportunistas y como los linfocitos B dependen en gran medida de las células T, el déficit de éstas repercute en la inmunidad humoral. La infección inicial del VIH suele producirse a consecuencia de una exposición del huésped con líquidos corporales provenientes de un individuo infectado. El virus se encuentra en dos presentaciones en el paciente infectado: la primera en forma de partículas virales libres y la segunda en células infectadas en sangre, semen, fluidos vaginales y leche materna. Actualmente se reconoce como la transmisión sexual como la forma más común de infección en todo el mundo. Otra vía de transmisión de gran importancia es a través de la madre al feto en el momento del parto por contacto con fluidos

vaginales o también por el paso de barrera placentaria por parte del virus momentos antes del parto. En el continente africano, la tasa de transmisión por esta vía es de alrededor de un 25%. En México corresponde al 1.8%. Sin embargo, los estudios demuestran que las posibilidades de infección se ven disminuidas por el tratamiento con antirretrovirales a la madre en la gestación¹⁻⁶. La transmisión vía sanguínea en México corresponde al 8%⁷. La transmisión combinada entre homosexuales usuarios de drogas vía intravenosa corresponde al 0.5% en México⁷.

Se ha descrito que después de dos a ocho semanas de la infección, un 80% de individuos presentan una viremia aguda donde los signos y síntomas son inespecíficos, comunes entre cualquier otro tipo de infección, como fiebre, malestar general, faringodinia, linfadenitis así como un exantema maculopapular transitorio. Se ha propuesto que estas manifestaciones se deben a la replicación viral y también a la respuesta inmunitaria generada por el organismo. A estos eventos en conjunto se les conoce como síndrome retroviral agudo cuyos signos y síntomas suelen remitir esporádicamente de 1 a 4 semanas¹. En esta fase se pierde un aproximado $\geq 50\%$ de los linfocitos CD4, se presenta una replicación viral exponencial con cargas virales plasmáticas que superan los 10 millones de partículas virales por mililitro de plasma, esto es particularmente cierto en las células T CD4 del tejido linfático ligado al intestino (GALT) y una disminución sérica proporcional a la pérdida, sobre todo de células T CD4 que poseen el marcador CD195 conocido como el receptor de quimosina tipo 5 (CCR5) necesario para la internalización del VIH-1 en la célula^{8,9 y 10}. La mayor parte de los individuos infectados muestran una respuesta a la replicación viral inicial y es creada una respuesta inmune adaptativa "parcialmente efectiva", la cual consiste en una inmunidad humoral así como celular. En un periodo de 5 meses aproximadamente, desde la infección, el pico inicial de la viremia pasa a un punto de equilibrio latente de alrededor de unas 30,000 copias virales por mililitro de plasma. Esto se debe a la respuesta del sistema inmune. La producción de linfocitos T CD4 se mantiene por debajo de lo normal, es decir 800 células/ μL en comparación con los valores normales 1,200 células/ μL , tienen la capacidad de activar células B para proporcionar una respuesta humoral activa ante el antígeno. Sin embargo, esta respuesta de la producción de linfocitos CD4 suele depletarse a razón de la pronta infección de estas células por el VIH-1y su muerte posterior^{1,2 y 4}.

Se han reportado tres mecanismos principales que intentan explicar la muerte y la consecuente depleción sistemática de los linfocitos T CD4. El primer mecanismo propone que hay efectos citopáticos directos sobre las células T del huésped que suelen desencadenar apoptosis. Otro mecanismo sugiere que las células infectadas presentan una mayor susceptibilidad a la inducción de la apoptosis. Y por último, se produce la eliminación paulatina de las células T CD4 infectada por los linfocitos T CD8, los cuales reconocen los péptidos virales desplegados por las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)^{1 y 2}. La respuesta inmune adaptativa no incluye únicamente la producción *de novo* de linfocitos CD4, sino que también se producen linfocitos que expresan el grupo de superficie CD8 denominados linfocitos T citotóxicos y su aparición coincide con el tan marcado descenso de la carga viral en plasma. Las evidencias más claras de la existencia de un papel importante de los linfocitos T citotóxicos en la retención del virus, proceden de estudios realizados a seres humanos en los que se han detectado virus mutantes de escape, así como estudios en primates donde las cargas virales se ven incrementadas notoriamente después de la eliminación de los linfocitos CD8 tras la administración de anticuerpos monoclonales en contra a estas células. Sin embargo, la eficacia de los linfocitos CD8 se disminuye por la ausencia de una respuesta adecuada y necesaria de los linfocitos CD4, lo cual proporciona otra razón del descontrol de la enfermedad a largo plazo^{1, 2 y 4}.

La dificultad del sistema inmune para controlar la enfermedad estriba en la constante alta tasa de mutación del genoma viral en una persona infectada, así como a la recombinación de estas especies mutantes entre sí en un mismo individuo. La alta tasa de mutación se relaciona con la poca especificidad de la transcriptasa inversa del VIH para detectar errores acoplados al proceso de transcripción, lo que permite la aparición de virus estrechamente relacionados, aunque diferentes estructuralmente en una misma persona infectada. La tasa de incorporación errónea de nucleótidos por la transcriptasa inversa viral es del orden de 10^4 por nucleótido por ciclo celular. Debido a que el genoma del VIH-1 tiene una longitud de 10^4 nucleótidos, esta elevada tasa de incorporación errónea de nucleótidos revela que las cepas virales que infectan a los pacientes o que las aíslan de ellos deben describirse como cuasiespecies compuestas por poblaciones virales con genomas muy afines pero a su vez distintos como se había mencio-

nado antes^{1 y 2}. La respuesta humoral en contra del VIH-1, es mucho más lenta en comparación con la respuesta celular. El ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) contra los anticuerpos suele ser negativo durante la fase aguda de la infección. Los anticuerpos se detectan de 4 a 6 semanas después de la infección en contra de restos de viriones y algunos pocos contra de virus latentes. Sin embargo, a medida que se producen los anticuerpos en contra del VIH, se originan mutaciones virales en la cápside lo que permite que el virus escape de la respuesta humoral. Posteriormente se producen anticuerpos contra el virus recién mutado, pero de nueva cuenta hay mutación y de esta manera el virus se encuentra un paso delante de lo que el sistema inmune es capaz de lograr. Esto es uno de los principales problemas de la infección por VIH, a su vez se ha convertido en un gran obstáculo para la creación de medicamentos eficaces en contra del VIH^{1 y 2}.

Epidemiología Molecular del VIH-1

Actualmente se conocen dos tipos de virus del VIH relacionados, el VIH-1 y VIH-2; este último menos virulento, difieren en su origen y su secuencia genómica. Estos virus son homólogos con el virus de la Inmunodeficiencia Simiana (SIVcpz) de primates africanos, siendo el que presenta mayor homología con el VIH-1, cuyo huésped natural es el chimpancé *Pan Troglodytes*. El VIH-2 se encuentra más relacionado al SIVsmm cuyo huésped es el mono mangabeye gris *Cercocebus Atys*, también localizado en África occidental. Estos hallazgos epidemiológicos sugieren que África es el origen geográfico de todos los virus de la inmunodeficiencia humana y simiana, así como también podría indicar una procedencia zoonótica (salto entre especies). Se ha postulado que SIVcpz y SIVsmm se transmitieron a la especie humana a través de la exposición cutánea o de las mucosas con la sangre de animales infectados. Esto concuerda con la exposición regular directa a la sangre de primates por cazadores africanos, que se dedican al comercio de carne de estos y otros animales salvajes de la zona¹⁻¹¹. En relación con las bases de secuencias genómicas virales, el VIH-1 presenta una gran variación genética, se clasifica en 3 grupos: M (*Mayor*), O (*Outlier: Atípico*) y N (*Nuevo*) (*No M; No O*). La subclasificación en clados del grupo M está basada en la dispersión mundial y se denominan de la A a la D, de la F a la H, así como J y K según las regiones geográficas (Cuadro 1). De

igual forma hasta el 2010, el VIH-2 se clasifica por la misma razón en 8 grupos, de la "A" a la "H". El grupo M del VIH-1 representa a nivel mundial más del 99% de las infecciones por VIH, en México es el subtipo B con más del 87% de los casos^{1 y 7}. El grupo O se divide en 5 subtipos, con una homología menor del 50% con el grupo M. Además entre los subtipos A y F hay sub-subtipos denominados 1 y 2. Los dos grupos restantes N y O están confinados a Gabón, Camerún y países vecinos del Oeste de África^{30 y 13}. La epidemia de VIH en el Sub-Sahara está relacionada con la mayor frecuencia con subtipos que no pertenecen al B, el principal subtipo circulante en esta región el C, con menor frecuencia los subtipos A, D y E. El subtipo C se asocia con una progresión más rápida de la enfermedad, tiene tres sitios para la unión al factor de transcripción NF-KB, comparado con el subtipo B que tiene dos sitios. También se ha descrito que el subtipo C incrementa la respuesta en la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), lo que favorece la replicación viral y a la mayor probabilidad de mutaciones^{1 y 7}. El subtipo F se ha encontrado en población de Brasil^{1 y 7}. Las diferencias genéticas entre los subtipos están dadas por variaciones en los genes que codifican para la envoltura hasta en un 40% y hasta un

15% en el gen gag. También se han descrito diferencias en la capacidad de selección y replicación en las células blanco. Por ejemplo, las cepas E y C que son más comunes de transmitir heterosexualmente se replican mejor en células de Langerhans^{1 y 7}. Se ha demostrado que el principal mecanismo de variación genética del VIH es la recombinación. Para que esta ocurra se requiere que se empaqueten dos cadenas de ARN (una de cada subtipo) en una misma partícula vírica, de esta manera la recombinación se presenta en el momento que son transformadas a una partícula de ADN por la transcriptasa inversa. Así la recombinación ocurre entre diferentes cepas del mismo subtipo (intrasubtipo), diferentes subtipos (intersubtipo) o entre diferentes grupos (intergrupo). También se ha establecido una sub-clasificación en subtipos y sub-subtipos basada en las formas recombinantes circulantes (CRF) y formas recombinantes únicas (URF). Por ejemplo la recombinante CRF02AG está formada por el genoma del subtipo A y G, ésta circula principalmente en occidente. Se ha documentado una relación entre la transmisión madre-hijo cuando predomina la secuencia del subtipo C predominante en la región hipervariable V3 de la cubierta en la recombinante A-C en África^{1 y 7}.

Cuadro 1. Distribución de los subtipos de VIH1

| SUBTIPO | NO SECUENCIA GENE BANK | PAÍS DE ORIGEN | PAÍS EN DONDE ES MÁS FRECUENTE | FRECUENCIA GLOBAL |
|-----------|------------------------|----------------|--------------------------------|-------------------|
| A1 | U51190 | UGANDA | AZERBAIYÁN | 7.10% |
| A2 | AF004885 | KENIA | | |
| B | K0345 | FRANCIA | MÉXICO | 60.20% |
| C | U46016 | ETIOPÍA | ERITREA, ZIMBABUE, SUAZILANDIA | 13.90% |
| D | K03454 | ELI | SUDAN | 4.10% |
| F1 | AF005494 | BRASIL | PARAGUAY | 0.90% |
| F2 | AJ249236 | CAMERÚN | | |
| G | AF061642 | SUECIA | *DESCONOCIDO | *DESCONOCIDO |
| H | AF005496 | ÁFRICA CENTRAL | *DESCONOCIDO | *DESCONOCIDO |
| J | AF082394 | SUECIA | *DESCONOCIDO | *DESCONOCIDO |
| K | AJ349235 | CONGO (DRC) | *DESCONOCIDO | *DESCONOCIDO |

En las poblaciones de Jalisco, Michoacán, Colima, Nayarit, Sinaloa, Ciudad de México, Estado de México, Nuevo León, Yucatán y Puebla se ha demostrado que el subtipo B tiene una frecuencia mayor al 98%, mientras que intersubtipos BG y BF en conjunto tienen una frecuencia cercana al 2%. En estas poblaciones analizadas no se encontró diferencias de carga viral o en el conteo total de células CD4 entre los pacientes con el subtipo B y los tres pacientes con intersubtipos⁹. El principal mecanismo de infección en este grupo poblacional fue la transmisión sexual. El 76.23% de las pruebas las cuales provenían del centro del país, tuvieron relaciones sexuales homosexuales con hombres y entre ellos se encontraron las 3 muestras intersubtipos, el resto de la población se infectó vía sexual y entre ellos se encontraban 28 hombres heterosexuales y 25 mujeres heterosexuales⁹. Aunque en México la prevalencia de intersubtipos como BF o BG es baja en comparación con Argentina, Brasil, Cuba y otros países de Sudamérica, puede ser que existan otros intersubtipos en nuestro país con una prevalencia significativa y que pueda dar como resultado, cambios notables en la evolución de la infección del VIH^{1 y 7}.

Genómica, proteómica y ciclo del VIH

El virus VIH-1 es un retrovirus de la sub familia Lentiviridae. Su genoma consiste en dos cadenas de RNA (ácido ribonucleico) de 9.2 kilo bases cada una, las cuales codifican tanto para 9 genes estructurales (*gag*, *pol*, *env*) como no estructurales (*vpr*, *vif*, *tat*, *rev*, *nef*, *vpu*). Estas cadenas se encuentran empaquetadas en la nucleocápside junto con la transcriptasa inversa o ADN polimerasa y codifican para 15 proteínas. En los extremos 5' y 3' al final de cada cadena, tiene repeticiones largas terminales (LTR) que regulan la integración viral del genoma al huésped, la expresión génica y la replicación viral. También se han descrito tres marcos de lectura abiertos (ORF). Los principales genes codificados son *gag* (*group specific antigen*: antígeno específico de grupo), *pol* (polimerasa) y *env* (envoltura). Las proteínas codificadas por estos genes son posteriormente escindidas en otras proteínas más pequeñas funcionales mediante enzimas o por proteólisis^{1 y 7}.

El gen *gag* codifica una proteína precursora de 55kDa (p55) que se escinde en 4 productos menores con el siguiente orden lineal: NH₂-p18-p24-p9-p7-COOH, donde p18 es la proteína matriz viral, p24 de la cápside, p9 de la nucleocápside y

p7 que es una proteína de unión de RNA^{11 y 13}. El gen *env* codifica para dos productos; el primero es un precursor polipeptídico glucosilado gp160 que da lugar a dos glucoproteínas, una exterior de la envoltura (gp120) y una transmembranal (gp41); ésta última ancla el complejo de la envoltura a la superficie viral. El heterodímero gp120/gp41 es un complejo trimérico en forma de espiga en la superficie del virión y cumple dos funciones esenciales: la mediación de la unión del virus y su entrada en la célula, así como evitar la neutralización por los anticuerpos específicos en contra del virión. La primera función es lograda a través de la unión de gp120 al grupo CD4 asociado a la célula diana, seguido por la unión al receptor de quimiocinas que desencadena un fenómeno de fusión mediado por la gp41. Para cumplir la segunda función, la última tarea se logra por una combinación de cobertura mediante carbohidratos de la superficie de la proteína *env* viral expuesta y mutaciones en los epítomos *env* expuestos así como el enmascaramiento de las superficies receptoras *env* conservadas, mediante barreras conformacionales o energéticas frente a los anticuerpos^{1, 7 y 11}.

Por último, el gen *pol* produce tres enzimas: proteasa (*pr*), transcriptasa inversa (*rt*) e integrasa (*in*), las cuales se encuentran encapsuladas en la partícula viral. La proteasa desempeña un papel fundamental ya que interviene de forma específica en la escisión de los péptidos precursores *gag* y *pol* en sus proteínas fundamentalmente activas. La transcriptasa inversa, una polimerasa de ADN la cual requiere magnesio para su funcionamiento, es responsable de la replicación del genoma viral de ARN. Por otra parte, la proteína integrasa se requiere para la integración proviral en el genoma de la célula diana^{1, 7 y 11}.

En el genoma de VIH existen genes adicionales que desempeñan funciones virales significativas. Por ejemplo el gen *vif* (factor de infectividad viral), el cual codifica una proteína de 23 kDa que suprime la enzima celular antirretroviral denominada apoB-enzima productora de ARNm semejante al polipéptido catalítico 3G (APOBEC3G), lo cual permite la producción de viriones infecciosos sin restricción. El gen *vpr* (proteína viral R), el cual codifica una proteína de 16 kDa que promueve la detención del ciclo celular en G2 lo cual resulta en una potenciación de producción viral y esta, a su vez, culmina en la muerte celular tras 2 días aproximadamente. El gen *nef* codifica una proteína de 27 kDa, que facilita la patogenia viral al disminuir el CD4 unido a la superficie celular, lo cual altera la activación de los linfocitos T, y a su vez, interfiere con

la presentación de antígenos por el complejo mayor de histocompatibilidad. Esto resulta importante porque se ha demostrado que la propagación viral es significativamente baja en ausencia del gen *nef*¹⁻¹¹.

Las proteínas restantes son codificadas por los genes *tat*, *rev* y *vpu*. El gen *tat* codifica una proteína de 14 kDa que incrementa la expresión del VIH-1 a los niveles transcripcional y postranscripcional, por lo que es esencial para la replicación del virus. El gen *rev* codifica una proteína de 20 kD necesaria para el transporte de ARNm no empalmado y con empalme simple del núcleo al citoplasma. El gen *vpu* codifica una proteína de 16 kDa que participa en el ensamblaje y la liberación viral¹⁻¹¹.

El signo patognomónico del SIDA es la depleción selectiva de los linfocitos T CD4. Los hallazgos sugieren que este signo es causa del tropismo selectivo del VIH-1 por ésta población celular, debido a la elevada afinidad de la gp120 por la molécula CD4. Esto se ha comprobado de manera directa por estudios en los que queda demostrado en primer lugar, la formación directa de complejos entre la molécula gp120 y la proteína de superficie CD4 durante la infección del VIH-1, la cual no sucede mediante la inclusión de anticuerpos monoclonales anti-CD4 recombinante los cuales evitan la unión de la molécula gp120¹⁻¹¹.

También se ha demostrado la capacidad de la molécula CD4 recombinante para conferir una susceptibilidad a la infección por el VIH-1 a células humanas transfectadas que en condiciones normales no expresan CD4. Sin embargo, la expresión de CD4 por sí sola no es suficiente para mediar el paso del virus a la célula diana. Entre los co-receptores esenciales para la penetración viral, se encuentran los miembros de la familia de receptores de quimiocinas, los cuales están acoplados a proteínas G que funcionan de manera normal en procesos inflamatorios. De los más importantes podemos citar el CCR5 y al receptor de quimosina tipo 4 (CXCR4), conocido como CD184^{1,10 y 11}.

Se conocen una amplia variedad de tipos celulares, aparte de los linfocitos T cooperadores, que expresan la molécula CD4, y que son capaces de replicar al virus. Entre estos se encuentran los monocitos sanguíneos, los macrófagos tisulares, las células de Langerhans cutáneas, así como las células de la microglía y las células gigantes multinucleadas del sistema nervioso central^{1 y 11}. Otros tipos celulares como las neuronas, células gliales, células gastrointestinales y células del epitelio renal, pueden mantener la infección por VIH-1, pero la relevancia fisiopatológica de éste hallazgo no es clara, sin embargo podría estar relacionado con un

síndrome demencial que desarrollan los pacientes con VIH-1 alrededor de los 50 años tratados con los antirretrovirales íntimamente vinculada con la toxicidad mitocondrial por estos. La disminución de la replicación viral en las células del sistema nervioso central y periférico que son un reservorio del virus, en especial los que están dentro de los macrófagos del espacio perivascular, puede favorecer al incremento en el riesgo de desarrollar nuevas mutaciones. Con estas premisas se ha postulado que la velocidad de evolución del VIH-1 hasta desarrollar el SIDA es directamente proporcional al tipo y cantidad de estirpes celulares que sean infectadas por el virus^{1 y 11}.

Todos los sub grupos del VIH-1 son agrupados de acuerdo al co-receptor es decir, los virus R5 utilizan al co-receptor CCR5, mientras que el virus X4 utiliza CXCR4 y el virus mixto, es decir con tropismo en ambos receptores se denomina R5X4. Además se sabe que el virus R5 sólo requiere niveles bajos de CD4 expresado en la superficie de la célula diana, mientras que el virus X4 necesita niveles más elevados de expresión. De esta manera, la expresión diferencial de CD4 y de los co-receptores, hace que los diferentes tipos de células sean más susceptibles a la infección por VIH-1 X4 o R5. Se ha demostrado que el virus X4 infecta en mayor proporción a células T CD4 "vírgenes" y a células dendríticas maduras, mientras que el virus R5 tiene un tropismo especial por las células dendríticas inmaduras, macrófagos y células T CD4. Esto correspondía a la clasificación de décadas pasadas para los virus de VIH, en relación a la afinidad *in vitro* del virus hacia distintas células, en la cual se clasificaba a los virus R5 y X4 como "tropismo por macrófagos" y "linfotrópicos" respectivamente^{1 y 8-11}.

El resultado tras la unión de CD4 con gp120 y del co-receptor con gp41 del virus, es una serie de cambios conformacionales, que dan como resultado la exposición del péptido de fusión N-terminal altamente hidrófobo de la gp41, la cual anteriormente se encontraba enclavado en la envoltura^{11 y 13}. El péptido de fusión es insertado en la membrana de la célula diana como una especie de arpón y esto desestabiliza la membrana celular y se genera un intermediario de fusión gp41 α -helicoidal llamado intermediario pre-horquilla. Este intermediario, es inestable y se colapsa con facilidad para formar un haz de seis hélices, u horquilla el cual comprende tres hélices α internas y tres hélices α externas dispuestas de forma antiparalela^{1 y 11}.

Se cree que el cambio conformacional de la gp41 en su forma final de seis hélices de elevada estabilidad, proporciona la fuerza impulsora termodinámica para la fusión virus-célula. Aunque no ha

sido descrito del todo el mecanismo por el cual la formación del haz de seis hélices posibilita la fusión de las membranas de la célula y el virus. Se ha descrito la formación de este haz mediante análogos peptídicos que se unen de forma competitiva al dominio de la hélice α , la fusión queda abolida. Uno de estos análogos peptídicos, fue utilizado como terapia para el VIH, denominado inhibidor de la entrada viral^{1,11}.

La fusión es un proceso activo que sucede en pocos minutos, requiere la interacción de varias proteínas de la envoltura viral con los receptores y co-receptores. Se han realizado ensayos para elucidar la forma precisa, los mecanismos de transmisión donde se han utilizado como material biológico a los modelos SIV del mono. Los datos obtenidos en el modelo simiano, sugieren que el virus lucha contra las adversidades presentes en la mucosa vaginal durante los estadios tempranos de la infección, pero una vez que ha logrado vencer estas condiciones adversas, las circunstancias dan un giro a su favor, hasta el punto en que sin una intervención farmacológica, la progresión de la enfermedad puede ser inevitable. El primer problema que encuentra el virus, es la barrera mucosa. En ciertos estados patológicos donde esta barrera se encuentra lesionada como sucede en procesos ulcerativos, enfermedades infecciosas como la vaginosis bacteriana, o la aplicación de fármacos vaginales, los índices de transmisión aumentan significativamente. En el caso contrario, cuando la mucosa vaginal se encuentra intacta, muy pocos virus la atraviesan, muy probablemente los que logran pasar, es por espacios pequeños entre células o utiliza el transporte de células dendríticas de la mucosa. Éstas últimas expresan moléculas de lectina tipo C, las cuales se unen a la gp120 viral, de esta manera el virus utiliza a las células dendríticas como transporte hasta encontrar linfocitos CD4 y favorecer la infección por éste. Cuando el virus pasa a tejido sanguíneo, es probable que infecte otras células circulantes de la estirpe monocitos-macrófagos que expresan receptores CD4 y los co-receptores de quimosinas CCR5 y CXCR4, utilizados para facilitar la endocitosis viral^{1 y 8-11}.

El virus latente dentro de los macrófagos, mantiene una infección persistente del VIH y probablemente constituyen los principales reservorios y medios de propagación viral, ya que el virus dentro de los macrófagos, suele infectar a las células T CD4 periféricas que estén en reposo o activas, mediante sincitios formados por éstas y los macrófagos^{1 y 11}. Sin embargo, los macrófagos infectados, tras 3 o 4 días, sufren el mismo destino de eliminación mediada por

el virus o el sistema inmune. No obstante, para este momento de la infección, sólo hay una pequeña población de células infectadas y la manifestación de la enfermedad aún es débil, probablemente la intervención farmacológica puede ser de utilidad^{1 y 11-12}. Posteriormente, en el transcurso de una semana, el virus encuentra camino hacia tejidos linfoides los cuales representan una fuente con contenidos altos de células T CD4 y esto significa el comienzo de una replicación viral exponencial. Así, tras la fusión del VIH-1 con la célula diana, el virus pierde su envoltura externa pero conserva el core viral y el complejo de enzimas y proteínas en su interior. Entre las moléculas de este complejo, cabe recordar las dos cadenas de ARN viral, la transcriptasa inversa y la integrasa, la matriz (gp18), la nucleocapside (p7), la proteína de la capsida (p23) y la proteína R viral (*vpr*)^{1 y 11}.

En su paso al núcleo, la transcriptasa inversa utiliza las dos cadenas de ARN como molde para generar ADN complementario de doble cadena (ADNc). Tras la formación del ADNc, este se desplaza al núcleo quizá a través de los microtúbulos nucleares por un mecanismo que aún no ha sido descrito. En la integración del ADNc al genoma de la célula diana, existe una interacción entre la integrasa viral, así como también enzimas y proteínas del huésped. En este proceso la secuencia LTR del genoma viral (repetición larga terminal) funciona como un sitio de control y regulación positiva de la transcripción viral. Esta se encuentra localizada en los extremos de las cadenas de ARN del virus. LTR no codifica proteínas estructurales o accesorias, su función está íntimamente ligada a la regulación positiva de la replicación viral en respuesta a citocinas como la interleucina 1, interleucina 2 y el factor de necrosis tumoral alfa e incluso a estímulos generados por agentes infecciosos oportunistas como el *Mycobacterium tuberculosis* o el Citomegalovirus^{1,12 y 14}. Se sabe que la LTR se dirige de forma preferente a las áreas de transcripción activa. Con esto el ADNc viral, se convierte en una molécula latente o activa desde un punto de vista transcripcional que se denomina provirus, el cual se convierte en un molde para la replicación y transcripción viral^{1, 12 y 14}.

Desde este momento el virus entra en una fase latente en la cual el número de células infectadas es muy pequeño (de aproximadamente 10^5 - 10^6) y en éstas, se da inicio la replicación viral. La etapa de replicación es el principio de la creación de nuevos virus comenzando por productos transcritos virales que se crean gracias a las ADN polimerasas de la célula huésped. La producción de transcritos se da

en dos fases importantes. Durante la fase temprana o fase independiente de *rev*, los transcritos son procesados en su totalidad, es decir, utilizan todos los sitios de corte y empalme internos, y son exportados al citoplasma como cualquier otro transcrito celular. Así, la traducción en esta fase temprana, da como resultado a tres productos génicos: *tat*, *rev* y *nef*^{1 y 11}.

El VIH-1, como otros virus, utiliza en su totalidad un único molde para la transcripción y en consecuencia para que sea posible la expresión de otros genes, se utiliza patrones de corte y empalme alternativos; sin embargo, esto podrá suceder únicamente si se alcanza un umbral crítico de *rev* a medida que éste se vaya acumulando en el núcleo^{1 y 11}. Una señal de localización nuclear que se expresa en el N-terminal de *rev*, guía de nuevo los transcritos virales del citoplasma al núcleo tras su traducción con la ayuda de la importina β . El dominio N-terminal de esta, actúa de igual forma como el sitio de unión para un ARN diana, en el elemento de respuesta *rev* (RRE), el cual se encuentra localizado en el intrón *env* de todos los ARNm de gran tamaño que han sido transcritos y que no han sufrido cortes ni empalmes o bien sólo uno. Este suceso, tiene lugar gracias a los procesos de corte y empalme poco eficaces de la célula diana, lo cual da tiempo suficiente para que *rev* se enlace al RRE. Posteriormente, la proteína *rev* se multimeriza cooperativamente a lo largo del ARN y este complejo *rev*-RER se conjuga con la exportina nuclear CRM-1. Este permite el transporte eficaz de los transcritos que sufrieron corte y empalmes parciales o nul del núcleo al citoplasma. Estas acciones llevadas a cabo por *rev*, dan paso a la segunda fase de expresión génica y que los ARNm recién transportados al citoplasma, sean traducidos en *env*, *vif*, *vpr*, *vpu*, *gag* y *pol* respectivamente. Este es un proceso crucial por parte del virus, ya que los transcritos con intrones son retenidos y comúnmente degradados. Sin la ayuda de *rev*, el VIH-1 no puede transportar su material genético, el cual tiene múltiples intrones, al citoplasma donde se ensamblan las partículas virales recién sintetizadas. Esto ha quedado comprobado mediante estudios en los que es eliminado *rev* del genoma y los clones virales resultantes, tienen una replicación incompleta y sus productos son degradados por enzimas nucleares^{1, 7 y 11}.

Resulta impresionante la cantidad de mecanismos y la participación específica cada uno de los productos del VIH-1 en su paso por el organismo. El virus cuenta con interacciones de proteínas con ácidos nucleicos que dan como resultado la multiplicación viral y en la mayoría de casos, la inminente progresión de la enfermedad. El ensamblaje que

da origen a la formación de una nueva partícula viral, tiene lugar en la membrana celular. La proteína p55 traducida del gen *gag* durante la fase tardía de la expresión génica del virus, se dirige a la membrana celular o a los endosomas tardíos, y se adhiere a la bicapa lipídica, donde también se encuentran adheridas, con la ayuda de la gp41 las glicoproteínas resultantes de la traducción de *env*. El ensamblaje requiere la ayuda del factor celular HP68 la cual se une a la proteína p55 y estimula la formación de un core viral nuevo, pero aun incompleto. Así, otras proteínas estructurales del virus se ensamblan en la membrana celular, junto a dos copias de ARN viral, una transcriptasa inversa, una proteasa y una integrasa para integrarse a la partícula viral incompleta. En este momento, la proteína estructural p6 lleva a cabo una función la cual consiste en reunir una envoltura viral junto con los componentes del complejo de clasificación endosómica (ESC) en los sitios de exocitosis de la membrana celular o de los endosomas tardíos, en el caso particular de los endosomas, el ESC el cual controla al complejo multivesicular (MVB) de la célula, suele desencadenar la degradación endosomal y con esto la libre utilización de la membrana lipídica endosomal por parte del virus. Momentos antes de la exocitosis, pueden ser incorporados dentro del nuevo virión algunas proteínas celulares del huésped como los factores de restricción citoplasmáticos virales, como la enzima APOB3G. Esta proteína, tiene la capacidad de restringir la replicación del virus mediante la desaminación de la cisteína del ARN, y con esto la pérdida de función de los genomas virales. Una prueba de esto es que APOB3G se encuentra expresada en altas cantidades, en células donde no se permite la replicación del VIH. Sin embargo, el gen *vif* es el encargado de crear un producto, el cual suprime a esta enzima condicionando, la reproducción viral sin contratiempo alguno¹¹.

CCR5 Δ 32, e inmunidad al VIH

Después de la identificación de los receptores CD4 celulares como el principal receptor para el VIH, se hizo evidente que moléculas adicionales estaban involucradas en la patogénesis, como es el caso de CCR5. La β -quimiocina CCR5 o CD195, es una proteína codificada por el gen *CCR5*, con *locus* en 3p21. Como se ha mencionado anteriormente, el virus de la inmunodeficiencia humana, utiliza a los co-receptores CCR5 y CXCR4 para lograr penetrar en las células diana, sin embargo el co-receptor

CCR5 es el más importante de estos. Existen algunos pacientes que a pesar de las múltiples exposiciones al VIH, sus células linfáticas mononucleares resultan resistentes a la infección *in vitro* del VIH-1 a las cepas que utilizan al CCR5 como principal co-receptor. Esta resistencia es asociada a una delección homocigota de 32 pares de bases ($\Delta 32$) del gen CCR5 y sólo escasos casos de infección de VIH se han reportado entre homocigotos para CCR5- $\Delta 32$. La mutación CCR5- $\Delta 32$ es una alteración relativamente rara, suele darse entre el 1 y 3% de las personas de raza blanca^{8, 10, 15 y 16}.

Por estudios *in vitro* en los cuales se han infectado con VIH-1 de células de casos índice con delecciones CCR5- $\Delta 32$, los resultados han sido negativos a la infección. Se ha demostrado que el alelo tiene un efecto negativo en la función de las células T, sin embargo, los probandos con la delección $\Delta 32$ del CCR5, no muestran ningún signo patológico, lo que sugiere que el co-receptor es prescindible para la función normal del sistema inmune. Se ha registrado que la delección $\Delta 32$ no sólo proporciona cierta resistencia al VIH-1 C5, sino que también a la viruela que suele utilizar éste co-receptor para lograr su patogenia normal. Sin embargo, ha quedado demostrado que los individuos con el CCR5- $\Delta 32$ han mostrado tener, de forma desproporcionada, un mayor riesgo de contraer el virus del Nilo Occidental, lo que indica que no todas las funciones del CCR5 pueden ser compensadas por otros receptores^{8, 15 y 16}. En población mexicana en un estudio preliminar de paciente de VIH-1 co-infectados con VHC, más del 96% son homocigotos para la ins, y sólo el 4% presenta la delección¹⁷.

La importancia del recuento absoluto de linfocitos CD4

La aplicación de la inmunología en los casos de VIH, consiste en la medición e interpretación del recuento absoluto de los linfocitos CD4. Estas células están compuestas por muchas estirpes con especificidades de antígenos distintas, donde se encuentran no sólo el VIH, sino también otros patógenos como los patógenos oportunistas. Cabe mencionar que el recuento de linfocitos CD4 sólo proporciona información sobre el número acumulado de estas células, pero sin especificar la función de estas al momento del estudio^{1, 11}.

Las normas actuales sobre la aplicación de estudios de laboratorio en pacientes con VIH, recomienda, que se realicen desde el diagnóstico de

la infección y posteriormente cada tercer o cuarto mes, y generalmente se recomienda en conjunto con la carga viral (ARN del VIH)¹.

El SIDA se caracteriza por la deficiente actuación del sistema inmune contra patógenos adquiridos y patógenos oportunistas, los cuales aprovechan la inmunodeficiencia de la persona para desarrollar una enfermedad. Se sabe que el riesgo de adquirir el SIDA se correlaciona en gran medida con el recuento absoluto y el porcentaje total de linfocitos CD4, aunque en los parámetros actuales para el inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) incluyen como única señal los niveles bajos del recuento absoluto de linfocitos CD4; todo esto para disminuir la replicación viral así como para prevenir las infecciones de patógenos oportunistas. Esta relación, se debe al hecho de que a medida que se produce una disminución progresiva de los linfocitos CD4, las subpoblaciones individuales que hacen posible una inmunidad eficaz contra una variedad de patógenos, caen por debajo de un umbral crítico¹.

Desde las perspectivas epidemiológicas de millones de casos de VIH, los pacientes con un recuento de linfocitos CD4 menor a 200 células/mm³ o con un porcentaje de linfocitos CD4 menor del 14%, cumplen la definición de caso con síndrome de inmunodeficiencia humana de acuerdo a los criterios del Center for Disease Control and Prevention (CDC); esto inclusive en ausencia de infecciones oportunistas relacionadas con el VIH. Se ha establecido un segundo umbral de 50 células/mm³ como un signo laboratorial relevante, ya que los pacientes con este conteo linfocitario CD4, tienen un elevado riesgo de sufrir infecciones oportunistas, así como también un elevado índice de mortalidad por VIH^{1 y 3}.

Inmunidad viral a la terapia farmacológica

Actualmente se encuentran disponibles seis clases de fármacos antirretrovirales autorizados para el uso en la infección del VIH: los fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), inhibidores de la proteasa (PI), inhibidores de la entrada viral, antagonistas de receptores CCR5 y los inhibidores de la integrasa viral^{2, 12 y 18}.

Resistencia a inhibidores de transcriptasa inversa nucleótidos/nucleósidos: La resistencia en esta clase de medicamentos es menor a otros fármacos como los NNRTI y los inhibidores de

proteasa, requiere como mínimo de tres a cuatro sustituciones de codones en el genoma viral, aunque este tipo de mutación de dos codones es suficiente para la resistencia parcial a todo tipo de antirretrovirales de esta clase^{12 y 18}.

Resistencia a los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos: En pacientes que entre diez y catorce meses con Terapia Retroviral Altamente Activa (HAART por sus siglas en inglés), el 25% presentaban un mínimo de una mutación que los hacía total o parcialmente resistentes a esta clase de medicamentos (NNRTI). Se ha descrito que es suficiente una sola mutación en un codón único (en la mayoría de los casos los codones 103 y 181 del genoma viral) para reducir la sensibilidad de estos fármacos más de 100 veces, en la mayoría de los casos se crea una resistencia cruzada con los fármacos NNRTI^{12, 18 y 19}.

Resistencia a los inhibidores de proteasa: Dada la escasa fidelidad de la transcriptasa inversa viral, combinada con el alto grado de replicación del virus, origina como resultado un número elevado de mutaciones que provocan en muchos pacientes (Cuadro 2), la resistencia a la triple terapia antirretroviral señalada en el tratamiento HAART, o que la sinergia que es sumamente importante, se vea disminuida a razón de la resistencia parcial o total a una de las tres clases de fármacos utilizados en HAART^{12 y 18-22}. La rapidez con la que el virus comienza a generar una resistencia a estos fármacos, es en promedio a los 4 meses de tratamiento. Esto da como resultado una resistencia parcial, ya que para una resistencia total es necesaria la susti-

tución de cuatro o cinco codones para que el VIH sea totalmente resistente a los IP y esto probablemente le lleve al virus muchos meses e incluso años^{12 y 19}.

Resistencia a los inhibidores de entrada viral: El VIH-1 es capaz de desarrollar resistencia a causa de mutaciones específicas en N36, el cual es el punto de unión de los inhibidores de entrada viral en la gp41. Así pues, es necesaria la sustitución de un sólo aminoácido para que el virus genere una resistencia de hasta 450 veces *in vitro*, aunque la resistencia en la clínica se observe en mutaciones de dos o más aminoácidos^{12 y 19}.

Resistencia a los inhibidores de la integrasa: Se han descrito pocos casos de fracaso virológico, por la relativamente reciente aprobación de esta clase de antirretrovirales, sin embargo ha quedado dilucidado en investigaciones *in vitro* que es necesaria una sola mutación puntual para que se haga presente una resistencia a esta clase de terapia, por lo que es importante la combinación con otros antirretrovirales^{12 y 19}.

Antagonistas de la CCR5, inhibidores de entrada, anticuerpos monoclonales contra CD4 y los inhibidores de maduración: De igual manera, no existen reportes sobre la resistencia de esta terapia y es utilizada sólo en los casos donde se presente múltiple resistencia farmacológica en pacientes. Cabe señalar que si los medicamentos son usados de manera correcta por el paciente y por el médico, no hay razón para que se presente una resistencia farmacológica, por lo menos a corto plazo^{12 y 19}.

Cuadro2. Mutaciones del genoma del VIH-1 asociadas a la resistencia para terapia anti-retroviral

| Clase de fármaco | Mutación del VIH responsable de resistencia anti-retroviral |
|---|---|
| Inhibidores de transcriptasa inversa nucleótidos/nucleósidos | p.K65R, p.L74V, p.M184V, p.K70R, p.K65R, p.D67N, p.L210W, p.T215YF, p.K219QE, p.M41L. |
| Resistencia a los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos | p.L100I, p.K101P, p.K103N, p.V106M, p.V108I, p.Y181CI, p.Y188L, p.G190SA, p.P225H, |
| Resistencia a los inhibidores de proteasa | p.L101FVC, p.G16E, p.L24I, p.V32I, p.L331FV, p.E34Q, p.M36ILV, p.M46IL, p.G48V, p.I50L, p.F53LY, p.D60E, p.I62V, p.I64LMV, p.A71VITL, p.G73CSTA, p.V82ATFI, p.I84V, p.I85V, |
| Inhibidores de entrada viral | p.G36DS, p.I37V, p.V38AME, p.Q39R, p.Q40H, p.N42T, p.N43D. |
| Inhibidores de la integrasa | p.E92Q, p.Y143RHC, p.Q148HKR, p.N155H. |

Fitoterapia Molecular

En la literatura médica se han descrito más de 100 especies de plantas y/o productos naturales que pueden ser usados en la terapéutica activa contra el VIH, de los compuestos con diferente actividad anti-VIH aislados de estas plantas incluyen alcaloides atropánicos, diterpenos, triterpenos, biflavonoides, cumarinas, tetrámeros del ácido cafeico, hipericina, ácido galloilquinico, lignanos, fenoles, quinonas, saponinas, esteroides, xantinas, así como algunos carbohidratos, péptidos y proteínas. Algunos compuestos como los calanolidos y biflavonoides inhiben la retrotranscriptasa. Se han descrito también diterpenos latonas que inhiben la proteasa, mientras que algunos esteroides de flavonoides actúan inhibiendo la actividad de la integrasa. Se han descrito algunas lectinas de plantas inhiben la unión de gp120. El reto que se enfrenta por parte de la fitoterapia es analizar cómo puede interactuar el consumo de plantas con estos compuestos con la terapia farmacológica clásica^{2y3}.

Sobreexpresión del gen MDR-1 humano y la resistencia terapéutica

El gen MDR-1 codifica para la glicoproteína P la cual forma parte de la membrana de las células del sistema inmune, hígado, páncreas, riñón, colon, yeyuno, también en el epitelio del plexo coroideo cerebral^{19, 20 y 21}. La glicoproteína P cumple dos funciones importantes, uno permite la entrada de ciertas drogas a las células diana y dos rechaza drogas o toxinas que han logrado ingresar a las células. Esta combinación de habilidades hace de la glicoproteína P una herramienta celular muy importante para mantener a la célula libre de agentes nocivos. En el caso de los medicamentos HAART, en especial los inhibidores de proteasa, la glicoproteína P cumple una función esencial para el ingreso y el egreso normal del medicamento en las células al actuar como una bomba extractora de agentes extraños^{18, 19 y 20}.

La resistencia terapéutica relacionada con el gen MDR-1 se encuentra fundamentada en el hecho de que los niveles plasmáticos de algunos inhibidores de proteasa son de dos a cinco veces mayores en ratones knock-out del gen MDR-1. Destaca que el 25% de las personas caucásicas muestran una expresión disminuida de la glicoproteína P en el intestino y por lo tanto tendrían la capacidad de absorber más medicamento, facilitando la llegada a las distintas células y órganos. Resulta obvio que la sobreexpresión de este gen en los distintos

tejidos da como resultado una biodisponibilidad alarmantemente baja a los distintos tipos de medicamentos de la terapia HAART en especial los inhibidores de proteasa que suelen utilizar a la glicoproteína P para su transporte al interior de la célula^{18, 19 y 20}.

Influencia de los aspectos genéticos en la progresión de la infección del VIH-1

Se ha demostrado que existe una serie de genes del huésped asociados a la alta probabilidad de que la infección sea desarrollada rápidamente al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, así como también genes involucrados en la lenta o nula progresión a este proceso²⁴. Entre estos se encuentra CXCR1. Este gen codifica para una quimocina expresada en la membrana de los polimorfonucleares (PMN), que participan en conjunto con la IL-8. Se ha logrado identificar un haplotipo del gen CXCR1 (CXCR1-Ha) el cual está conformado de alelos de dos polimorfismos que conducen al cambio de aminoácido, p.M300R en el dominio N-terminal extracelular y p.R142C en el dominio C-terminal intracelular. El estudio *in vitro* sobre este haplotipo en relación con la expresión de otras quimocinas en diferentes líneas celulares, reveló una menor expresión de CD4 y CXCR4, así como la protección contra la rápida progresión. Existe otro gen CX3CR1 con locus en 3p21, codifica para uno de los 15 posibles co-receptores para la entrada del VIH a la célula. Se han descrito dos polimorfismos (p.I249 y p.M280) en este gen que en estado homocigoto en caucásicos infectados se asocian a una progresión rápida de la infección^{8, 25 y 26}. Los polimorfismos en los genes CXCL12, CCL2, CCL11 y CCL3 con locus en 10q11.1, 17q11.2/q12, 17q21.1/q21.2 y 17q12 respectivamente, han sido asociados como factores genéticos en la resistencia al VIH, en el caso de polimorfismos en CCL2 y CCL11 correlaciona con la respuesta inmune²⁴.

Por otro lado se sabe que el polimorfismo en nt 173G>T del gen *IFNG* con locus en 12q14, está relacionado con la capacidad del huésped infectado a presentar una rápida progresión del SIDA en población afroamericana y en blancos no hispanos con ascendencia europea. Este polimorfismo se asocia con una progresión acelerada de la disminución de las copias de linfocitos CD4 por debajo de 200 células/mm³²⁴.

El alelo V50 del polimorfismo p.I50V en el gen para IL4R (con locus 16p12.1-p11.2), predomina en

personas con SIDA que llegaron a desarrollarlo a largo plazo en comparación con personas con el alelo I50 en las cuales predominaba la progresión típica de la enfermedad. El estado homocigoto (V50) para esta variante está asociado con la progresión lenta del SIDA tras haber sido infectado por el VIH²⁰. También se han descrito polimorfismos en el gen para el receptor CD209 (el cual se une a la glicoproteína 120 del VIH) que se traducen en mayor susceptibilidad en el caso de que sea sobre expresado o una resistencia al VIH en el caso contrario²⁴.

El gen CCL3L1 que se encuentra localizado en 17q21.1 produce una quimiocina que interactúa con receptores celulares como el co-receptor CCR5, importante para la entrada del VIH a la célula huésped²⁵. Se ha reportado la duplicación segmental en el cromosoma 17q, el número de copias de CCL3L1 varía, la cantidad entre individuos oscila de 1 a 6, pero existen personas que presentan cero o más de seis copias en el genoma.

A mayor número de copias hay más CCL3L1 expresados y esto da como resultado una competencia con el VIH por el receptor CCR5. Lo que se traduce que una persona con VIH la cual sea portadora de un mayor número de copias CCL3L1, tendrá un avance notoriamente más lento de la infección en contraste con los no portadores²⁵.

Alteraciones metabólicas en la infección del VIH-1

La terapia HAART administrada a pacientes infectados con el VIH-1 ha disminuido de forma importante la morbimortalidad del padecimiento. Sin embargo los antirretrovirales producen trastornos similares a los observados en el Síndrome Metabólico. Entre estos padecimientos se encuentran la dislipidemia, lipohipertrofia, lipoatrofia, intolerancia a la glucosa o diabetes, acidosis láctica, toxicidad mitocondrial, entre otros^{19, 27, 28 y 29}.

Alteraciones del metabolismo lipídico

En la primera etapa de la infección por VIH-1, cuando el paciente se encuentra asintomático puede desarrollarse un descenso en los niveles plasmáticos de colesterol *High Density Lipoprotein* (HDL). Se postula que la razón de esto se debe a un fenómeno de agotamiento paulatino por la alta demanda debido al incremento de la cantidad de triglicéridos circulantes y la ineficiente

actividad de las partículas HDL en el plasma sanguíneo. Conforme la enfermedad va progresando las concentraciones de HDL continúan disminuyendo proporcionalmente, así también se observa una disminución del colesterol total, y un incremento de las concentraciones de triglicéridos así como *Low Density Lipoprotein* (LDL). Aunque se desconocen las causas de estos trastornos se han propuesto teorías para explicarlos²⁷⁻³².

Los inhibidores de proteasa que comúnmente forman parte de la terapia HAART, pueden aumentar considerablemente los niveles de triglicéridos y colesterol LDL. Esto es cierto en especial con ritonavir e indinavir. Se propone que estos hallazgos se deben a la reconstrucción del sistema inmunológico y otros señalan que puede deberse también a interacciones de los inhibidores de proteasa con el metabolismo celular de los lípidos en especial con la lipoproteinlipasa responsable de la hidrólisis de los quilomicrones y triglicéridos de las LDL en ácidos grasos libres y glicerol^{19 y 27-33}. Se postula que estas alteraciones en el metabolismo de lípidos se encuentran relacionadas con el inicio de la terapia HAART, la cual causa en los pacientes una recuperación del peso y del estado de nutrición que da como resultado la producción hepática de lipoproteínas²⁷⁻³¹. La disminución consecutiva de las partículas HDL y su baja producción agravan aun más el Cuadro metabólico causado por la terapia HAART^{27 y 31}.

En la mayoría de los pacientes el incremento en el perfil de lípidos es discreto. Sin embargo en otros se observan elevaciones significativas de triglicéridos, y en menor medida del colesterol total. En estos casos, en especial cuando se suman otros factores de riesgo cardiovascular, puede favorecer la pandemia de padecimientos cardiovasculares en pacientes infectados en población mexicana^{23, 24, 28, 31 y 33}.

La hiperlipidemia, aunada a la lipohipertrofia (conjunto de grasa en las vísceras, la pared abdominal, las mamas y la parte posterior del cuello) y lipoatrofia (perdida de grasa subcutánea de la cara, glúteos y extremidades), dan como resultado el Síndrome de Lipodistrofia con resistencia a la insulina²⁷⁻³².

En promedio la prevalencia de lipodistrofia es de 42% en pacientes tratados con inhibidores de proteasa, es proporcional a la duración del tratamiento. Por cada seis meses de tratamiento con terapia HAART, el riesgo de lipodistrofia aumenta 45%. Suele ser más común en personas de raza blanca, personas de mayor edad y en mujeres^{27 y 28}. Hasta ahora los mecanismos fisiopatológicos

que llegan a formar este síndrome se desconocen. Algunos autores sugieren la participación de citocinas (interferón- α , Factor de Necrosis Tumoral e interleucinas), las alteraciones del metabolismo hepático de lípidos y otros señalan a los inhibidores de proteasa como los responsables²⁷⁻³¹. La resistencia a la insulina es más frecuente en el paciente con una lipodistrofia. Se ha reportado en un estudio de casos y controles que el 35% de pacientes infectados con VIH-1 con lipodistrofia, presentan intolerancia a la glucosa en comparación con un 5% de los controles²⁷.

Alteraciones del metabolismo óseo

La osteoporosis es otro trastorno involucrado en la terapia HAART en especial con los fármacos inhibidores de proteasa. Aunque se desconocen las causas de este problema, es recomendado realizar periódicamente exámenes de densidad ósea a pacientes que reciben terapia HAART³⁰⁻³⁸.

Alteraciones del metabolismo de la glucosa

Antes de que se implementara la terapia HAART, la hiperglucemia era poco frecuente en pacientes infectados con VIH-1. Sin embargo, el 40% de los pacientes a los que se les administra inhibidores de proteasa muestran intolerancia a la glucosa. Se han postulado hipótesis por las cuales los inhibidores de proteasa presentan estos efectos, entre ellas se piensa que logran inhibir al transportador de glucosa GLUT4²³, probablemente por interacciones del VIH-1 con el genoma humano que conducen a la regulación negativa del gen del GLUT4, impidiendo así la captación periférica de esta a pesar del estímulo de la insulina, así como la posible activación de citocinas pro-inflamatorias producidas durante la reconstrucción del sistema inmune²⁷⁻³⁷.

Síndrome de toxicidad mitocondrial

Este rasgo es uno de los efectos adversos de los inhibidores de la transcriptasa inversa consecuencia de la inhibición de la ADN polimerasa implicada en la replicación del ADN mitocondrial, se presenta como resultado del mal funcionamiento de la mitocondria interfiriendo con la síntesis de proteínas de la cadena respiratoria y desviando la

producción de ATP a la vía de la glucólisis anaerobia, forma poco eficiente de obtener energía ya que produce una elevada cantidad de ácido láctico e H⁺ provocando hiperlactemia y acumulación de ácidos grasos³³.

Las premisas anteriores nos hacen reflexionar que de manera aditiva a la terapia HAART es necesario realizar la monitorización constante de cualquier posible complicación relacionada con la resistencia a la insulina y trastornos de la homeostasis de la glucosa.

Conclusiones

La incidencia y prevalencia de la infección por el VIH-1 se ha visto incrementada de manera exponencial en los últimos diez años, en especial el VIH del grupo M. La replicación viral y su repercusión inmunológica en la persona infectada no han cambiado desde el descubrimiento del virus en la década de 1980. Sin embargo los descubrimientos de la fisiopatogenia de la infección se encuentran en constante avance. Es un reto elaborar un fármaco como monoterapia o vacuna para el VIH-1 dada la complejidad genética del virus y de la respuesta inmune del huésped, que se refleja en la constante mutación viral, por la poca especificidad en el huésped, así como por la alta tasa de mutaciones que se presenta en el proceso normal de transcriptasa inversa viral.

Queda demostrado que existe una amplia cantidad de genes en el huésped con polimorfismos relacionados con la respuesta inmune ante el VIH-1, así como también existen alelos de estos que se asocian a una rápida progresión a síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La evidencia sugiere que la terapia retroviral altamente activa ha disminuido en un amplio grado el índice de morbimortalidad en los pacientes infectados que la reciben. Sin embargo los inhibidores de proteasa representan un amplio riesgo para trastornos endocrinológicos y metabólicos, en especial con ritonavir e indinavir. Se exhorta al personal médico que al comenzar la terapia retroviral altamente activa se realice paulatinamente un monitoreo de perfiles lipídicos y alteraciones de la homeostasis energética, para prevenir enfermedades crónico degenerativas como las cardiovasculares, así como el síndrome metabólico, un problema de salud pública en los pacientes infectados y en la población mexicana en general. Debido a los signos y síntomas relacionados al síndrome metabólico que suelen

presentar las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana, se exhorta al personal médico para que realice pruebas sanguíneas con el fin de descartar la posible presencia del virus de la inmunodeficiencia humana en probandos diagnosticados con síndrome metabólico.

Referencias

- [1] Rivera AG, Luna EI, Ramos G, Ordaz I, Ramos J, López P, et. al. Diversidad genética del virus de inmunodeficiencia humana; una perspectiva general. *Revista de la Facultad de Salud Pública y Nutrición* 2005; 6(1).
- [2] Bailey J, Blankson JN, Wind-RM, Siliciano RF. Mechanisms of HIV-1 escape from immune responses and antiretroviral drugs. *Curr Opin Immunol.* 2004; 16(4):470-6.
- [3] Hammer SM. Management of Newly Diagnosed HIV Infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1702-171.
- [4] Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(13) : 921-9.
- [5] Lallemand M, Jourdain G. Preventing mother-to-child transmission of HIV—protecting this generation and the next. *N Engl J Med* 2010; 363(16): 1570-2.
- [6] Zeh C, Weidle P, Nafisa L, Lwamba H, Okonji J, Anyango E, et. al. HIV-1 Drug Resistance Emergence among Breastfeeding Infants Born to HIV-Infected Mothers during a Single-Arm Trial of Triple-Antiretroviral Prophylaxis for Prevention of Mother-To-Child Transmission: A Secondary Analysis". *PLoS Medicine* 2011; 8 (3).
- [7] Soto-Ramírez LE. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. *Rev Invest Clin* 2004; 56(2): 143-52.
- [8] Cohen O, Paolucci S, Bende S, Hiroyuki D, Moriuchi M, Cicala C, et al. CXCR4 and CCR5 Genetic Polymorphisms in long-term nonprogressive Human immunodeficiency Virus Infection: Lack of association with mutations other than CCR5 D32. *Journal of Virology* 1998; 72 (7).
- [9] Vázquez E, Escoto M, López FC, Castellero M, Echegaray-Guerrero E, Bitzer OK, et. al. Molecular epidemiology of HIV type 1 in Mexico: emergence of BG and BF intersubtype recombinants. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010; 26(7): 777-81.
- [10] Alkhatib G. The biology of CCR5 and CXCR4. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009; 4(2): 96-103.
- [11] Roit. *Fundamentos de Inmunología.* 2008. 11ª edición. Buenos Aires, Argentina. Panamericana.
- [12] Katzung B. *Farmacología Básica y Clínica.* 2010. 11ª edición México, D.F. McGraw-Hill Interamericana.
- [13] Vázquez E, Escoto M, Torres B, Gómez L, Flores L. Recombinación Intersubtipo del VIH-1 en Individuos de la Región Occidente de México. *Avances en la investigación científica en el CUCBA* 2008. Universidad de Guadalajara.
- [14] Gómez RR, Soler CC. La importancia de la Secuencia Terminal Repetida Larga (LTR) en la patogenia del virus de la inmunodeficiencia humana. *Biomed* 2000, 11(1): 61-71.
- [15] Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Musig A, Allers K. Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation *N Engl J Med* (2009); 360: 692-8.
- [16] Quillent C, Oberlin E, Braun J, Rousset D, Gonzalez-Canali G, Métais P, et al. HIV-1-resistance phenotype conferred by combination of two separate inherited mutations of CCR5 gene. *The Lancet* 1998: 351: 14–18.
- [17] Charles-Niño C, Ramírez VE, Rositas NF, Garza RM, Ramírez CE, Martínez HR, et al. Frecuencia de polimorfismos en los genes APOE y del co-receptor CCR5 en una población de pacientes infectados con VIH-1 co-infectados con VHC. *Memorias del I Congreso Nacional/V Curso Internacional de Hepatología.* Asociación Mexicana de Hepatología A.C. 2004.
- [18] Johnson V, Brun-Vézinet F, Clotet B, Günthard HF, Kuritzkes D, Pillay D, et al. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1, *International AIDS* 2010; 18; 5.
- [19] Hirsch M, Günthard F, Schapiro J, Brun-Vézinet F, Clotet B, Hammer S, et al. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection: 2008 Recommendations of an International AIDS Society –USA Panel. *HIV/AIDS* 2008; 47; 266-285.

- [20] Du Plooy M, Viljoen M, Rheeders M. Evidence for Time-Dependent Interactions between Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir Plasma Levels Following P-Glycoprotein Inhibition in Sprague-Dawley Rats. *Biol Pharm Bull* 2010; 34(1) 66-70.
- [21] Wilkin TJ, Su Z, Kuritzkes DR, Hughes M, Flexner C, Gross R, et al. HIV type 1 chemokine co-receptor use among antiretroviral-experienced patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211. *Clinic Infect Dis* 2007; 44: 591-595.
- [22] Winkler C, Modi W, Smith MW, Nelson GW, Wu X, Carrington M, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. *Science* 1998; 279: 389-393.
- [23] Ethnomedicinal plants and other natural products with anti-VIH active compounds and their putative modes of action. *Int J Biotech Mol Biol Res* 2010; 1(16): 74-91.
- [24] Nolan D, Gaudieri S, John M, Mallal S. Impact of host genetics on HIV disease progression and treatment: new conflicts on an ancient battleground. *AIDS* 2004; 18: 1231-1240.
- [25] Vasilescu A, Terashima Y, Enomoto M, Heath S, Poonpiriya V, Gatanaga, H. et al. A haplotype of the human CXCR1 gene protective against rapid disease progression in HIV-1 patients. *PNAS* 2007; 104; 9 3354 – 3359.
- [26] Faure S, Meyer L, Costagliola D, Vaneensberghe C, Genin E, Autran B. Rapid progression to AIDS in HIV+ individuals with a structural variant of the chemokine receptor CX(3)CR1. *Science* 2000; 287: 2274-2277.
- [27] Rodríguez S, Aguilar C. Anormalidades metabólicas en pacientes con infección por VIH. *Rev Invest Clin* 2004; 56(2):193 -208.
- [28] Vacarezza M, Vázquez P, Savio L. Alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes infectados por VIH. *Rev Med Uruguay* 2003; 19: 45-52.
- [29] Gómez C, De Cos Blanco A, Mateo R, Lorenzo A, Polo R. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en el paciente VIH/SIDA. *Nutr Hosp* 2002, 17:147-153.
- [30] Roca B. Trastornos metabólicos relacionados con el VIH y el tratamiento antirretroviral, *An Med Intern* 2003; 20 (11) 585-593.
- [31] Martínez E, García-Viejo MA, Blanch J, Gatell JM. Lipodystrophy syndrome in patients with HIV infection: Quality of life issues. *Drug Saf* 2001; 24: 157-66.
- [32] Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, et. al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. *Ann Intern Med* 2000; 132: 538-46.
- [33] López-Herce JA. Alteraciones nutricionales en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 617-8.
- [34] Huang JS, Rietschel P, Hadigan CM, Rosenthal DI, Grinspoon S. Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone density in HIV infected men with lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15: 975-82.
- [35] Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM et al.(2002), "Antiretroviral treatment of adult HIV-1 infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel". *JAMA*; 288: 222-35.
- [36] Falusi OM, Aberg JA. HIV and Cardiovascular Risk Factors. *The AIDS Reader* 2001; 11: 263-8.
- [37] Palacios, R. González, S. Márquez S. Alteraciones metabólicas y toxicidad mitocondrial en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral. *La infección por VIH: Guía práctica*. 443-453.
- [38] Escoto M, Vázquez E, Ramírez M, Corona A, Amaya G, Quintero N, et al. Drug-resistance mutations in antiretroviral-native patients with established HIV-1 infection in Mexico. *HIV Med* 2005; 6, 403–409.

Recibido: 29 de mayo de 2013

Corregido: 12 de julio de 2013

Aceptado: 20 de octubre de 2013

Conflicto de interés. No existe conflicto de interés.