

Infección aguda por VIH-1

En este artículo se informa sobre los adelantos recientes en el conocimiento de la transmisión del VIH-1 y de la infección aguda por VIH-1.

Autor: Dres. Cohen M.S., Shaw G.M., McMichael A.J., Haynes B. *FN Engl J Med* 2011;364:1943-54.

En 2009, Naciones Unidas informó que 33,2 millones de personas en todo el mundo estaban infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y que 2,6 millones de infecciones eran recientes.

Transmisión del VIH-1

Más del 80% de los adultos con VIH-1 se infectaron a través de la exposición de las superficies mucosas al virus; el 20% restante se infectó por vía percutánea o intravenosa. Cualquiera sea la vía de transmisión, el momento de aparición de los marcadores de infección en general es similar. Inmediatamente después de la exposición y la transmisión, mientras el VIH-1 se replica en las mucosas, las submucosas y los tejidos linforreticulares, el virus es indetectable en el plasma; esta fase, (fase de eclipse) en general dura 7-21 días. Cuando el ARN del VIH-1 alcanza una concentración de 1-5 copias por ml en plasma, el virus se puede detectar mediante métodos cualitativos de amplificación del ácido nucleico. En concentraciones de 50 copias por ml, el VIH-1 se detecta mediante estudios cuantitativos de la carga viral.

La infección aguda y temprana por VIH-1 se caracteriza por la aparición consecutiva de marcadores virales y anticuerpos en sangre. Pruebas de cuarta generación, más sensibles, que detectan antígenos y anticuerpos, reducen la ventana virus positivo-anticuerpos negativos en unos 5 días. Las pruebas de ARN viral en plasma disminuyen esta brecha en 7 días más.

La aparición en sangre de los marcadores virales de infección aguda es el resultado de una serie de interacciones en los tejidos entre virus y huésped, que son complicadas y no conocidas totalmente. Las células T CD4 y las células de Langerhans son los primeros blancos del virus, pero otras células dendríticas también pueden ser importantes. En unos pocos días la replicación viral converge en el sistema linforreticular del tubo digestivo (i.e., tejido linfático intestinal). En este tejido, el fenotipo de la mayoría de las células infectadas parece ser el linfocito T CD4 en reposo, que no posee marcadores de activación y expresa niveles bajos del receptor de quimiocina CCR5. Muchas de estas células expresan los receptores de integrina $\alpha 4\beta 7$ y el tipo T 17 auxiliar T – marcadores de la superficie celular. La rápida expansión del VIH-1, primero en el tejido linfático intestinal y después diseminado, junto con el aumento de la concentración plasmática de ARN viral, son clínicamente importantes debido a la destrucción irreversible de los reservorios de células T auxiliares y el comienzo de la latencia viral (definida como la integración silenciosa del ADN del VIH-1 en los genomas de las células T en reposo).

Los virus ARN, como el VIH-1, consisten en mezclas complejas de genomas mutantes y recombinados llamados quasiespecies. En la transmisión del VIH-1, el inóculo (e.g., semen, secreciones cervicovaginales o sangre) contiene una compleja quasiespecies de virus, de los que sólo muy pocos podrán franquear las barreras mucosas y determinar la infección. Un único virión es responsable de la transmisión del VIH-1 en aproximadamente el 80% de los heterosexuales, pero sólo en el 60% de los hombres homosexuales y en el 40% de los usuarios de drogas inyectables.

Respuestas inmunitarias innatas iniciales al VIH-1

La primera señal de respuesta inmunitaria a la infección por VIH-1 es la aparición de reactantes de fase aguda, como la alfa 1-antitripsina y el amiloide A, en plasma 3-5 días después de la transmisión. El aumento brusco de la carga viral de VIH-1 coincide con la gran descarga de citocinas inflamatorias, dirigida por el interferón- α y la interleucina-1540 y una lluvia de micropartículas plasmáticas con fosfatidilserina, derivadas de las células CD4 T infectadas y activadas que sufren apoptosis; estas partículas tienen propiedades inmunosupresoras.

Aunque las citocinas intensifican las respuestas inmunitarias antivirales en la infección aguda por VIH-1, la tormenta de citocinas probablemente también contribuye a la activación inmunitaria perjudicial y a la pérdida de células CD4. Las células NK (linfocitos citolíticos naturales) se activan en la infección aguda y tienen una serie de receptores que aumentan o inhiben su función

Respuestas inmunitarias adaptativas en la infección aguda por VIH-1

La respuesta inicial de anticuerpos a la envoltura viral no es neutralizadora. Los anticuerpos que neutralizan el virus transmitido no se detectan hasta 3 meses o más después de la infección.

Otros anticuerpos que pueden ser protectores, dirigidos contra las proteínas de la envoltura viral, como los que neutralizan la cepa viral inicial o los que inducen la citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos, no surgen hasta semanas después de la transmisión. Cuando aparece una respuesta de anticuerpos potencialmente eficaz, es demasiado tarde para influir sobre el curso de la infección

Las primeras respuestas de las células CD8 T aparecen días antes del pico de la viremia y se centran sobre 1-3 epítomos diferentes (péptidos antigénicos cortos unidos a moléculas HLA que derivan de proteínas VIH-1) hallados con más frecuencia en las proteínas VIH-1 nef y gag. Estas primeras respuestas de las células T seleccionan mutantes de escape (que los linfocitos CD8 T no pueden reconocer), con reemplazo total de la secuencia de aminoácidos viral original por la nueva secuencia en 10-21 días. A estas respuestas iniciales de las células T le siguen nuevas respuestas a otros epítomos, que a menudo también escapan.

Estas células CD8 T también expresan la perforina - una proteína asociada estrechamente con la citotoxicidad inducida por células, lo que sugiere que pueden eliminar a las células infectadas.

Otras respuestas de las células CD8 T no parecen seleccionar mutantes de escape. Algunas de estas células T pueden ser funcionalmente deficientes, pero la mayoría parecen ser eficientes, se centran sobre regiones del virus que pueden mutar y hacen que el virus se replique con menor eficacia. A medida que se desarrolla esta respuesta de las células T, la carga viral cae.

Durante la infección aguda por VIH-1, se observó la reducción irreversible de linfocitos CD4 T del tubo digestivo y algunos otros tejidos linfáticos. El daño accesorio a las barreras mucosas puede permitir filtración de productos bacterianos intestinales hacia los tejidos estériles y el torrente

sanguíneo, generando más activación inmunológica que promueve la replicación del VIH y tiene otras consecuencias adversas. La pérdida rápida, temprana y masiva de células CD4 T en los órganos linfáticos (que se no se refleja bien en los recuentos sanguíneos de CD4 T) probablemente es responsable de las respuestas débiles de las células CD4 T en casos de infección aguda por VIH.

Detección de la infección aguda por VIH -1

Si no hay un alto grado de sospecha, los síntomas de la infección aguda por VIH-1 suelen ser demasiado inespecíficos como para conducir al diagnóstico. En ausencia de seroconversión, la confirmación de la infección aguda exige detectar el antígeno del VIH-1 ARN o el antígeno p24, pero las pruebas para esto no están habitualmente disponibles. Otra estrategia más práctica es el análisis inmunoenzimático (Elisa), que puede detectar simultáneamente el antígeno viral p24 y los anticuerpos antivirales. Con esta prueba se pueden diagnosticar más pacientes con infección aguda en el momento en que son más infecciosos.

Consecuencias sanitarias de la infección aguda por VIH-1

La probabilidad de transmitir el VIH-1 se relaciona con la carga viral en sangre; cada vez que la carga viral de una persona infectada aumenta por 10, se supone que el riesgo de transmisión aumenta por 2,5. El riesgo de contagio de pacientes con infección temprana, aguda parece ser mucho mayor que el de pacientes con infección ya establecida, al menos en parte debido a la alta carga viral y la homogeneidad de las variantes virales capaces de causar infección. El menor riesgo de contagio que suponen los pacientes con infección crónica probablemente se debe a la presencia de anticuerpos neutralizantes, que no son evidentes en la infección aguda.

La conducta sexual es importante en lo referente a las tasas de infección: cuanto más sean los cambios de pareja, mayores serán las posibilidades de contacto con una persona con infección aguda por VIH. En un estudio reciente efectuado en Malawi, África, donde se obtuvieron datos conductuales y biológicos, el 38% de los casos de VIH-1 se atribuyeron a la exposición a pacientes en los primeros 5 meses de la infección, aunque hay epidemia en Malawi desde hace tiempo.

Prevención de la infección por VIH-1

Son necesarias estrategias preventivas antes o inmediatamente después del acontecimiento que causó la transmisión. Hay varios puntos durante la transmisión en los que el virus puede ser vulnerable a la inhibición por anticuerpos. Estos son la entrada del virus o de células infectadas al aparato genital o la transmisión célula a célula en la submucosa del aparato genital.

Loa anticuerpos débilmente neutralizantes que inducen la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, mediada por células, o la inhibición viral celular, pueden tener efecto protector al estimular las células inmunitarias para producir quimiocinas anti VIH-1, como CCL3, CCL4 y CCL5.

Una estrategia preventiva más al alcance es la de ofrecer agentes antirretrovirales a las personas en riesgo antes o inmediatamente después de la exposición al VIH o como prevención secundaria. El antirretroviral tenofovir empleado como profiláctico tópico antes de la exposición viral en mujeres con alto riesgo produjo una reducción del 39% en los casos nuevos de VIH, en relación directa con las concentraciones del fármaco en las mucosas. Un ensayo multinacional con hombres que tienen sexo con hombres mostró que un comprimido diario de tenofovir más emtricitabine proporcionó un 44% más de protección que la conferida por servicios preventivos que incluyen la provisión de condones y la consejería.

Tratamiento de la infección aguda por VIH-1

El profesional sanitario tiene tres responsabilidades con respecto a la infección aguda: detección; prevención secundaria, que en algunos casos debe incluir la notificación a la pareja (y posiblemente la profilaxis postexposición con antirretrovirales) e iniciación del tratamiento antirretroviral, si está indicado. También se deben crear estrategias para ofrecer la mejor consejería posible a fin de reducir la diseminación del VIH-1 y de disolver las redes sexuales que se pueden formar alrededor de los pacientes con infección aguda.

Otra posibilidad sería emplear el tratamiento antirretroviral para suprimir la replicación del virus a fin de disminuir la transmisión. No se sabe bien qué constituye el empleo óptimo del tratamiento antirretroviral para pacientes con infección aguda. Los resultados del tratamiento para pacientes con infección primaria difieren porque en muchos casos este tratamiento se inició semanas o hasta meses después de la adquisición del VIH-1, quizás demasiado tarde para influir sobre el curso de la enfermedad.

Unos pocos estudios pequeños mostraron cierto beneficio cuando se administró tratamiento antes o durante la seroconversión, como cierto grado de conservación de la inmunidad y disminución sostenida de la carga viral tras la suspensión del tratamiento. El tratamiento antirretroviral muy precoz quizás limite el tamaño de la reserva latente de células CD4 T infectadas por el VIH-1.

En las recomendaciones terapéuticas más recientes de la International Antiviral Society de los EE. UU., se indica que los posibles beneficios para la salud pública e individual pueden justificar el tratamiento de pacientes con infección aguda por VIH, especialmente si son sintomáticos. Si se administra tratamiento antirretroviral, éste podría incluir fármacos que se concentren en el aparato genital de ambos sexos, así como un inhibidor de la integrasa, ya que esta última clase de fármacos disminuyen con mucha rapidez la carga viral.

Conclusiones

Los primeros sucesos en la infección aguda por VIH-1 determinan la futura salud de cada paciente y el grado de transmisión en la población general.

Estudios recientes aclararon muchos de los hechos inmunitarios iniciales de la infección aguda. Con los nuevos métodos diagnósticos de cuarta generación, se podrá diagnosticar y tratar a mayor cantidad de pacientes. Son necesarios más estudios para desarrollar el tratamiento óptimo y las estrategias de prevención para pacientes en las etapas más precoces de la infección.

♦ Comentario y resumen objetivo: Dr. Ricardo Ferreira