

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR VIH . ACTUALIZACION

*Dra. Rosa Núñez-Melgar Yáñez
Especialista en Medicina de
Enfermedades Infecciosas y Tropicales INS*

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un miembro de los lentivirus, familia de los retrovirus, del cual se han descrito 2 tipos:

- Tipo 1: Se le encuentra distribuido en todo el mundo y es el responsable de la mayor parte de los casos reportados de infección por VIH; y
- Tipo 2: Restringido al África del Este y países con lazos comerciales o históricos con esta región.

Virtualmente todas las personas infectadas con el VIH desarrollarán en algún momento un cuadro de inmunodeficiencia severa conocido como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), debido a la acción deletérea del virus sobre las células del sistema inmunitario del organismo. Mediante el uso de modelos matemáticos sobre el período de incubación de la infección por VIH-1, se ha estimado que el tiempo que transcurre entre la seroconversión hasta el desarrollo de sintomatología relacionada al SIDA es aproximadamente de 8 a 11 años. Sin embargo existe un grupo de personas que progresan con mayor rapidez y otros lo hacen más lentamente. Se calcula que entre un 8 a 15% de las personas infectadas no progresarán al SIDA por más de 20 años, en ausencia de medicación anti-retroviral. El VIH-2 parece ser menos virulento. Un estudio prospectivo llevado a cabo en África encontró que 33% de las mujeres infectadas con el VIH-1 progresaron a SIDA en los 5 años siguientes de la infección comparadas con ninguna de las infectadas con el VIH-2.

La vía predominante de infección del VIH es a través del contacto sexual. El VIH usualmente ingresa al sistema inmune a través de las superficies mucosas (orofaringe, recto, genitales). Las mucosas son ricas en células de Langerhans y células dendríticas que "atrapan" a los antígenos y partículas virales y en tejido linfático, el que se encuentra justamente por debajo de la superficie mucosa. Cuando se infectó experimentalmente a macacos hembras con el virus de la inmunodeficiencia simiana (VIS) por vía vaginal, el virus fue detectado primero en asociación con las células de Langerhans de la mucosa. Luego de varios días se le ubicó en los linfocitos y monocitos adyacentes y posteriormente en los ganglios linfáticos regionales. Subsecuentemente, la viremia primaria produjo una diseminación del virus, el cual se estableció en el tejido linfático del organismo.

Estos y otros estudios realizados para descubrir cuál es el camino que sigue el virus una vez que entra en contacto con la mucosa sugieren la siguiente secuencia de eventos. Los monocitos sanguíneos, que contienen receptores CCR5+/CD14+, circulan a través de la mucosa donde encuentran señales locales inflamatorias o quimiotácticas que dirigen su migración hacia la lámina propia encuentran productos bacterianos, como

LPS, que se activan las células y producen una regulación-negativa de CCR5. Los monocitos migrantes se alojan en la lámina propia y se diferencian en macrófagos perdiendo el CD14+ , mediante un mecanismo desconocido . La reducción de la expresión de receptores CCR5+ inducida por el LPS reduciría la población de macrófagos capaces de ser infectados por el VIH que ingresó a la lámina propia por transitorios a través del epitelio.

Una vez ingresado el virus al organismo , se produce una replicación viral rápida con viremia de diferente magnitud . Se han descrito títulos tan altos como 10^7 partículas /ml, en algunos casos asociada a sintomatología , de duración variable . Estos títulos caen rápidamente una vez que se desarrolla la respuesta inmunológica y el virus permanece en el sistema linfático .Puede no

detectarse el virus en el plasma y el número de células infectadas en la circulación puede disminuir a menos de un millón de células mononucleares . La alta tasa de de replicación viral inicial se asocia con la ocurrencia de mutaciones que originan la formación de variantes virales , denominadas cuasiespecies .

En las personas con una respuesta inmunológica vigorosa la diversidad de variantes es mayor y la progresión es más lenta . Si la respuesta no es tan efectiva , la diversidad genómica viral es menor y la progresión clínica e inmunológica es más rápida .

Estudios realizados en pacientes diagnosticados durante la infección primaria han demostrado que los títulos de virus en la sangre comienzan a disminuir aún antes que se puedan detectar anticuerpos neutralizantes . Esto sugiere que habrían algunos otros mecanismos inmunológicos responsables del control inicial de la replicación viral .

Varias investigaciones han presentado evidenciad de que se detecta actividad cititóxica celular dependiente de anticuerpos y linfocitos –T citotóxicos específicos para el VIH antes que los anticuerpos neutralizantes. La medición seriada de la respuesta proliferativa a los antígenos del VIH in vitro , usando linfocitos CD4 de pacientes con infección aguda , demostró la existencia de una fuerte relación inversa entre la generación de células CD4 específicas para el VIH y los niveles plasmáticos del RNA VIRAL . Se encontró una relación similar entre los no progresores a largo plazo : aquellos con las respuestas proliferativas más intensas específicas para el VIH tenían los niveles plasmáticos más bajos de RNA viral , en ausencia de terapia anti-retroviral . Las células de estos pacientes también elaboraron altos niveles de interferon gama y quimiokinas antivirales . Se mantiene el debate sobre si la inducción de respuestas inmunes similares inducidas por inmunización podrían proteger contra la infección .

A pesar de la aparente desaparición del virus de la circulación , la replicación continúa en el sistema linfoide , hecho demostrado con estudios de biopsias de ganglios linfáticos de personas infectadas usando técnicas de hibridización de ácidos nucleicos para detectar secuencias de DNA y RNA viral . Esto demuestra que el VIH nunca está verdaderamente latente , sino más bien causa una infección crónica activa con una continua producción del virus en todos los estadios de la infección .

La carga viral (cantidad de virus) en el plasma es el resultado de un equilibrio dinámico entre la producción del virus en el tejido linfoide y su continua eliminación por el sistema inmunológico. Se estima que se produce y se eliminan aproximadamente 1010 partículas del virus por día en una persona infectada, originando un recambio continuo de la población viral, reemplazándose aproximadamente la mitad de los virus circulantes cada día. La vida media del virus parece ser de 1-2 días.

De acuerdo a estos hallazgos, se pueden sacar conclusiones importantes. La mayoría de los virus son producidos en el tejido linfoide y liberados rápidamente a la circulación. Por tanto, dada la corta vida media del virus en la sangre, la mayor proporción de los virus detectados en plasma son virus recién producidos. Más aún, las células en donde se reproducen los virus tienen una vida media corta, aproximadamente 1.2 días. Luego de esta primera fase de eliminación rápida, vendría una segunda fase de eliminación de virus algo más lenta, representada por la pérdida gradual de células infectadas de mayor vida media, como son macrófagos y linfocitos infectados pero en latencia que serían activados para producir virus. Los resultados de modelos matemáticos sugieren que esta fase de eliminación de células de mayor vida media, con un promedio de 14 días, es el mayor determinante de la segunda fase.

Con la introducción de terapia anti-retroviral potente surgió la pregunta de si la replicación viral podría ser completamente suprimida, ¿cuánto tiempo sería necesario mantener el tratamiento para lograr erradicar el virus del organismo? Pero se sabe ahora que la población de virus en las células con infección latente desaparece muy lentamente, además se ha podido recuperar el

virus de pacientes que tenían resultados persistentemente negativos para la pruebas de detección de RNA-viral durante varios años. A pesar de que había evidencia de que en estos pacientes no habían cambios evolutivos en los reservorios virales a través del tiempo, sugiriendo que ya no había replicación viral, es posible que existan reservorios adicionales de virus, por ejemplo en el sistema nervioso central o la mucosa genital, que podrían contribuir a una tercera fase de eliminación, mucho más lenta que la segunda. Hasta el momento no existe evidencia de la erradicación del virus de ningún paciente con infección por VIH.

La dinámica de replicación viral también tiene implicaciones importantes para la generación de variantes del virus o quasiespecies en cada individuo. Al inicio la mayoría de pacientes están infectados con virus que crecen a una velocidad relativamente lenta, no inducen la fusión de células T (formación de sincicios) *in vitro* e infectan por igual a monocitos y linfocitos. Cuando la infección está en un estadio más avanzado, se aíslan variantes con mayor actividad citopática, formadores de sincicios. Estas variantes tienden a crecer con mayor rapidez en cultivos celulares y se caracterizan por su habilidad de infectar líneas de células T (Tropismo por linfocitos T). La emergencia de las variantes formadoras de sincicios se asocia con una acelerada disminución en el recuento de células CD4, y una progresión más rápida de la enfermedad.

La base biológica para esta mayor velocidad de progresión de la enfermedad tendría relación con el resultado de trabajos recientes realizados por varios grupos de investigadores, quienes han identificado al menos 2 co-receptores para el VIH-1 que se cree mediante el proceso de fusión y que funcionan como receptores para las citokinas quimioatrayentes:

- El receptor CCR-5, que es expresado por monocitos y linfocitos, media el ingreso de variantes del VIH-1 monocitotrópicas, no formadoras de sincicio.
- El receptor CXCR-4 (también conocido como Fusina), es expresado sólo por linfocitos T y media el ingreso de variantes linfotrópicas formadoras de sincicio.
- Existen otros receptores, CCR-2 y CCR-3, que también pueden servir como coreceptores del VIH-1 bajo ciertas circunstancias *in vitro*.
-

Aproximadamente un 10% de la población caucásica es portadora de un alelo defectuoso que tiene una deleción 32-bp en el gen CCR-5. Las células mononucleares periféricas de los individuos que son homocigotos para la detección CCR-5 (aproximadamente 1 % de los de raza caucásica) no expresan este receptor y son resistentes a la infección por la variante monocitotrópica *in vitro*. Estos hallazgos podrían explicar en parte por qué algunos individuos no se infectan a pesar de estar altamente expuestos. Algunos estudios encontraron que los individuos que son heterocigotos para la mutación del alelo CCR-5 tienen una menor velocidad de progresión que aquellos que no presentan la mutación, sólo en el caso estar infectados con cepas monocitotrópicas no formadoras de sincicios, probablemente porque la variante formadora de sincicios usa el co-receptor CXCR-4.

La capacidad para predecir la rapidez con la que una persona perderá la competencia inmunológica fue una necesidad reconocida desde el inicio. Los marcadores iniciales de progresión fueron la presencia o ausencia de signos relacionados a la infección por VIH, cambios serológicos relacionados con la activación del sistema inmunológico, alteraciones en la expresión de la hipersensibilidad retardada y cambios en el fenotipo de las células T periféricas.

El recuento de linfocitos CD4 fue reconocido como un importante marcador de progresión, especialmente combinado con datos clínicos y serológicos.

Los intentos iniciales de utilizar estudios virológicos como ayuda para el estadiaje de los pacientes demostraron limitada capacidad. Los cultivos de células de sangre periférica son positivos en cerca del 100% de pacientes infectados. El aislamiento del virus a partir del plasma es infrecuente, excepto durante la infección primaria o tarde en el curso de la infección, cuando existe una marcada depleción de linfocitos CD4. Las pruebas serológicas para detectar el antígeno p24 fueron positivas sólo en un tercio de las personas que progresaron a SIDA. Las respuestas bajas de anticuerpos anti-Ag p24 en etapas tempranas de la infección delinea grupos de personas con infección rápidamente progresiva; sin embargo, en un análisis multivariado, usando la antigenemia p24, títulos de anticuerpos anti-p24 y recuento de linfocitos CD4, sólo el recuento de células CD4 fue un predictor independiente de evolución durante el período inmediato a la seroconversión. El desarrollo de tecnología que permite la cuantificación del RNA viral a partir del plasma, permitió conocer mejor la dinámica de la replicación viral, mejorar la capacidad pronóstica y apoyar al médico en la evaluación de la eficacia del tratamiento antiretroviral.

El INS inició sus actividades en el diagnóstico de la infección por VIH en 1988 incorporando la técnica de ELISA. Desde entonces la institución se ha mantenido a la vanguardia en el diagnóstico de este importante problema de salud pública, incorporando progresivamente nuevas técnicas. En la actualidad se realizan pruebas confirmatorias (Western Blot e IFI) y se ha adquirido la tecnología necesaria para realizar la cuantificación de la carga viral, lo que permitirá brindar un gran apoyo en el manejo de los pacientes que accedan a tratamiento antiretroviral. Por otro lado el Laboratorio de Referencia Nacional produce el kit necesario para realizar la prueba de IFI, que permitirá transferir la tecnología de diagnóstico confirmatorio a las regiones, función que el INS considera primordial para contribuir al bienestar sanitario de la población.

BIBLIOGRAFIA

1. Melissa Pope Mucosal Dendritic Cells And Immunodeficiency Viruses. *The Journal Of Infectious Diseases* 1999; 179(SuppI3):S427 –30
2. Smith, Phillip et al. Mucosal Events In The Pathogenesis Of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 1999; 179(SuppI3):S436-40
3. Mark Kaplan Pathogenesis of VIH EN: Management Of Infeccion In HIV Disease. *Infectious Clinics Of North Americ.* 1994,8: 279-288.
4. The 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Keystone. Febrero 1999.
5. Phair, John. Determinants of the Natural History of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. 1999; 179(SuppI2):S384-6