FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

UNIVERSIDAD DE CHILE

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 9:
INMUNOLOGÍA

Tema 9.7:
INFECCIÓN POR VIH/SIDA

Dr. Alejandro Afani
Dra. Patricia Roessler

auladigital

Medichi
Red de aprendizaje digital

1.- INTRODUCCIÓN

Conocimientos previos que necesita el alumno para abordar el tema:

a. Biología Molecular
b. Virología
c. Inmunología
d. Conceptos clínicos básicos

Resumen del tema

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es producido por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este virus infecta a células portadoras de la molécula CD4 y permanece latente en ellas, siendo las más importantes la subpoblación de linfocitos T CD4 (LTCD4).

Dada la importancia de los LTCD4 en la coordinación de la respuesta inmune, en esta enfermedad se va produciendo un progresivo deterioro de la inmunidad lo que, en última instancia, lleva a la aparición de enfermedades oportunistas y neoplasias.

Gracias al conocimiento del ciclo viral, se han diseñados distintas familias de antiretrovirales (ARV) que en combinación constituyen la terapia altamente efectiva o triterapia (TARV). Esta terapia está indicada en etapas avanzadas de la enfermedad y es capaz de disminuir la viremia, restaurar la respuesta inmune y de cambiar la evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, ésta no está exenta de problemas como la mala tolerancia, lo que puede llevar a mala adherencia al tratamiento y secundariamente a resistencia del virus a los fármacos. En este sentido, lo ideal sería contar con una vacuna que pudiese prevenir o tratar la infección. A pesar de los grandes conocimientos que se han logrado en el campo de la inmunopatogenia e inmunidad anti VIH, ha sido muy dificultoso lograr una vacuna, la que, por el momento, se ve bastante lejana.

Palabras clave: VIH, SIDA, etapas clínicas, terapia antiretroviral

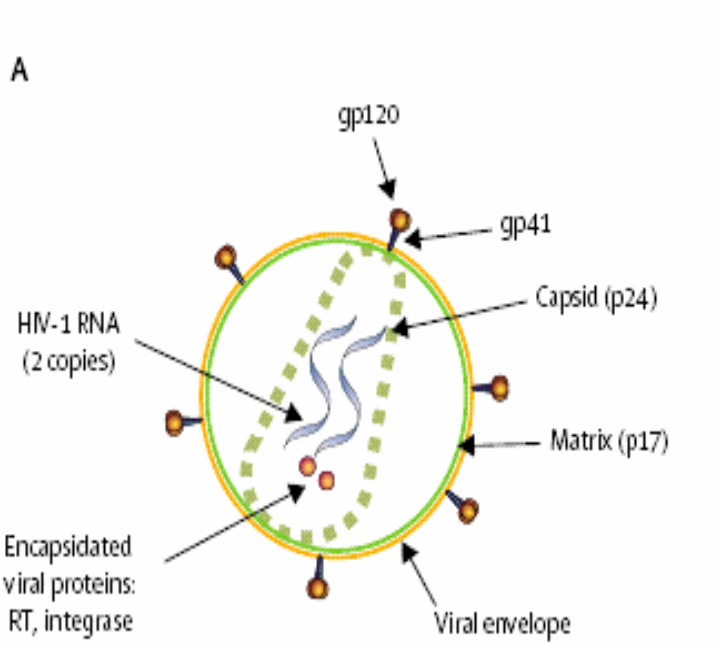
2.- GENERALIDADES EN VIROLOGÍA

El VIH es un virus ARN constituido por 2 hebras de polaridad positiva. Su genoma es de 10 Kb y está constituído por 3 genes principales: Gag (codifica para la nucleocápside), Pol (codifica para las enzimas polimerasa, transcriptasa reversa, integrasa y proteasa) y Env (codifica para proteínas de la envoltura (como gp 120 y gp 41). La figura 1 muestra la estructura del virus VIH-1.

El VIH pertenece a la familia Retroviridae, subfamilia lentivirus, existiendo dos tipos: VIH-1 y VIH-2.

El VIH-1 es el más común y se divide en 3 grupos: M, O, N. A su vez, el grupo M se divide en subtipos: A,B,C,D,E,F,G,H,I,J,K. El subtipo C es el más común a nivel mundial ya que es el que predomina en África, mientras que el subtipo B es el más común en países desarrollados, incluyendo Chile.

Figura 1.
Estructura del virus VIH-1

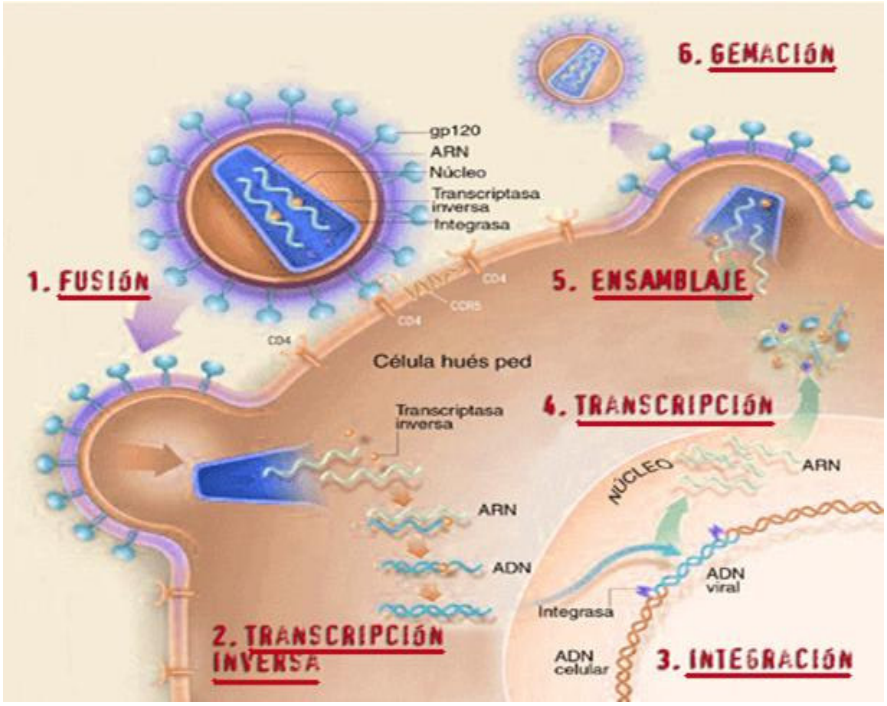


3.- CICLO VIRAL

El ciclo viral del virus VIH es muy complejo. Las 2 moléculas de la envoltura del VIH, gp120 y gp41, forman las espículas del virión. Durante el proceso de entrada, la proteína gp120 se une a la membrana de las células inmunes, mediante unión al receptor CD4. Luego el virus se une a los receptores de quimioquinas (CCR5 y CXCR4) que actúan como co-receptores, generando un cambio conformacional que hace que gp41 se inserte en la membrana de la célula, formando un poro con lo que el core viral ingresa al citoplasma de la célula. Todo lo anterior constituye el proceso de **fusión**.

Luego que el core se desensambla, el RNA se transforma en DNA por la transcriptasa reversa viral **(transcripción inversa).** Este DNA se inserta en el genoma del huésped mediante la enzima integrasa **(integración)**. Luego el DNA proviral integrado al genoma del huésped comienza a producir proteínas **(transcripción).** Estas proteínas se ensamblan para formar virus inmaduros **(ensamblaje)**. Los viriones inmaduros producen una poliproteína gag-pol, la que debe ser clivada por la proteasa viral. Con esto se producen viriones maduros infectantes, los que salen por **gemación**, completándose el ciclo viral (Figura 2).

Figura 2.
Ciclo replicativo del virus VIH-1



4.- INMUNOPATOGENIA

Las vías de transmisión del VIH son: la vía sexual, la vía intravenosa (drogadictos endovenosos, transfusiones) y la vía vertical (madre a hijo en el embarazo, parto o lactancia).

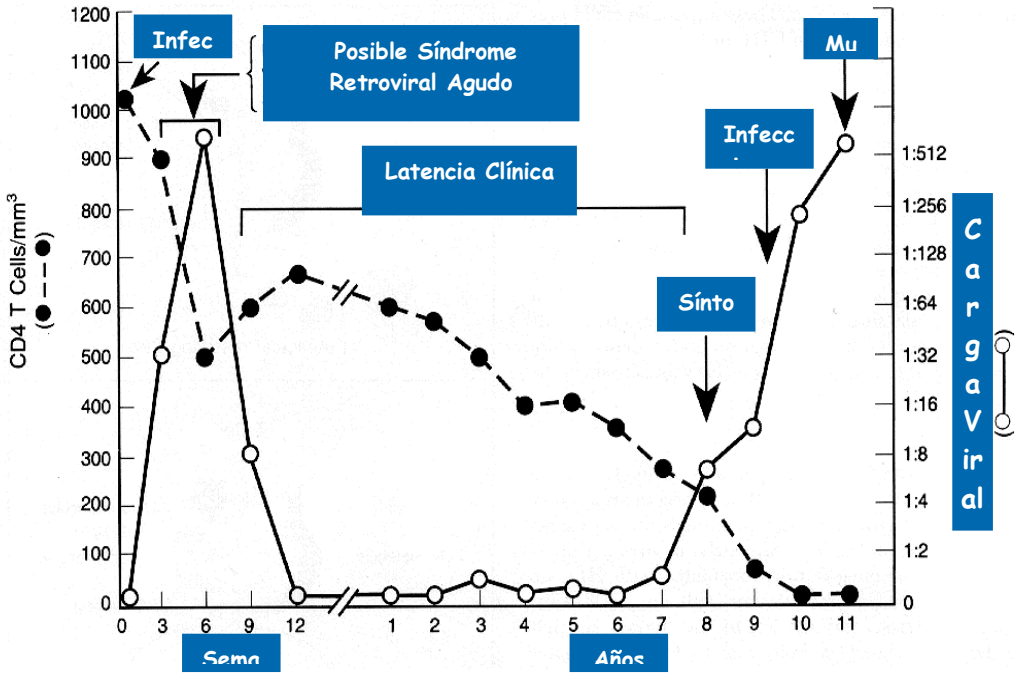
El VIH ingresa al organismo ya sea directamente a través del torrente sanguíneo, o a través de mucosas, pudiendo ingresar como virus libre o en células infectadas. La integración del virus al genoma celular hace que la principal vía de transmisión sean las células infectadas. Éstas, pueden corresponder tanto a células del sistema inmune ubicadas en submucosas (macrófagos, células dendríticas (CD)) como a células de la mucosa vaginal o anal. El ingreso del virus al organismo también puede producirse por unión al receptor galactosilceramida ubicado en células del recto de células epiteliales y enterocromafines del colon, por lo que la infección podría producirse directamente a este nivel, sin mediar exposición de sangre por microtraumas.

Hoy se sabe que muchas células no inmunes pueden ser blanco de la infección como las células precursoras en la médula ósea, microglias, astrocitos y oligodendrocitos a nivel del sistema nervioso central, células de Langerhans de la piel, células miocárdicas, células de Kupffer, células cervicales, células prostáticas y células renales.

Precozmente, a los 2 días de producida la infección, el VIH es detectado en ganglios linfáticos regionales, donde es llevado por células dendríticas que lo captaron en la submucosa. Es en los ganglios, donde ocurre la replicación inicial del virus. Luego ocurre la migración de estos virus al torrente sanguíneo (aproximadamente al sexto día de infección) con lo que se produce una infección masiva de células susceptibles. Esta etapa coincide temporalmente con el peak de viremia o carga viral (CV), la que posteriormente desciende gracias a la respuesta antiviral de linfocitos T CD8+

específicos. Posteriormente existe una destrucción gradual de poblaciones CD4+ naive y de memoria, lo que constituye el sello de la infección por VIH-1, asociado a CV relativamente estables y a ausencia de sintomatología. En la fase final de la enfermedad o etapa SIDA existe una disminución drástica de los LTCD4, aumento de la CV y aparecen las enfermedades marcadoras (figura 3).

Figura 3.
Curso temporal de la infección por VIH-1



La molécula CD4 es el principal receptor para el VIH. Ésta es una glicoproteína monomérica que es detectada en la superficie celular de cerca del 60% de los LT, en precursores de LT en la médula ósea y en el timo, en monocitos y macrófagos, en eosinófilos, en CD y en células de la microglia del sistema nervioso central, entre otras.

Según el tropismo por distintos coreceptores, el virus VIH se divide en cepas monocitotropas (se unen preferentemente a CCR5) y en cepas linfocitotropas (se unen preferentemente a CXCR4). Independiente de la vía de transmisión, la mayoría de las infecciones recientes se establecen por cepas monocitotropas, mientras que las cepas linfocitotropas predominan en estados avanzados y se asocian con mayor patogenicidad y progresión de la enfermedad.

Durante la viremia que se produce en la primoinfección, los viriones son atrapados por los tejidos linfoides. Tanto macrófagos, como LTCD4 quiescentes y activados son los blancos principales de la infección. En etapas tempranas se establecen reservorios virales permanentes, principalmente en macrófagos y en LTCD4 infectados con virus latentes. Durante todo el curso de la infección por VIH, el tejido linfoide representa el principal sitio de replicación del virus. Es importante comprender que desde el punto de vista virológico, no existe período de latencia, ya que estos órganos linfoides, constituyen un reservorio del virus, y un sitio de constante replicación. Así, la CV total en el organismo está en constante aumento, debido a lo que ocurre en el tejido linfoide, independiente de lo que se observa en sangre periférica.

El contacto célula-célula entre LTCD4 y CD, la presencia de viriones infectivos en los ganglios y la producción abundante de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 o TNF-α, promueven la inducción de la replicación viral en células infectadas en forma latente y aumentan la tasa de replicación en células que ya están produciendo el virus. Estas citoquinas son estimuladas por diversos antígenos como por ejemplo, la vacuna antiinfluenza y antitetánica o la infección por Mycobacterium tuberculosis. En otras palabras, cualquier situación que active al sistema inmune, puede llevar a aumento de la replicación viral.

5.- EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

El porcentaje de personas que viven con el VIH se ha estabilizado desde el año 2000 y ha existido una disminución de la mortalidad desde que ha aumentado el acceso a la TARV. Sin embargo, el número total de personas que viven con VIH en el mundo, ha seguido aumentando ya que aún el número de nuevos infectados supera al número de fallecimientos. Hacia diciembre del año 2007, 33 millones de personas vivían con VIH/SIDA en el mundo. Durante ese año, se produjeron un total de 2,7 millones de nuevas infecciones por VIH y 2 millones de defunciones a causa de esta patología.

La región más afectada es África subsahariana, dando cuenta, en el año 2007, del 67% de todas las personas que vivían con VIH y del 72% de los fallecimientos por SIDA. La tasa de nuevas infecciones ha tendido a disminuir en algunos países como América Latina, África subsahariana y ciertos países de Asia. Sin embargo, ésto no se ha reflejado en una disminución a nivel mundial ya que ha existido un aumento preocupante en regiones muy pobladas, que clásicamente tuvieron bajas tasas de infección, como Rusia e Indonesia.

En los últimos años, ha existido una tendencia a la disminución de la epidemia entre pacientes jóvenes (de 15 a 24 años) y el porcentaje de mujeres que viven con VIH se ha mantenido en el 50% a nivel mundial, con una tendencia al aumento en países en que la epidemia se daba clásicamente en la población de hombres que tienen sexo con hombres.

6.- EPIDEMIOLOGÍA NACIONAL

En Chile, la mortalidad por SIDA presentó un aumento hasta el año 2001, en que se produjo el peak de mortalidad, la que luego ha disminuido sostenidamente. Esta disminución probablemente esté asociada al acceso masivo a TARV en nuestro país a contar de ese año. Hacia fines del año 2006 se habían notificado 5710 muertes por SIDA, correspondiendo el 85% a hombres. La mayor mortalidad se observa en el grupo entre 30 y 39 años.

La tasa de notificación de VIH en nuestro país también presentó un aumento sostenido hasta el año 2003, para luego disminuir. Hacia fines del año 2007, existían 18552 notificados en Chile. A medida que han pasado los años, el diagnóstico de VIH se está haciendo en forma más precoz en nuestro país, ya que ha existido una disminución relativa de los pacientes que son diagnosticados en etapa SIDA, mientras que ha aumentado el número de pacientes que son diagnosticado en etapas precoces.

La región más afectada la constituye la Región de Arica y Parinacota, seguida de la Región Metropolitana y en tercer lugar, Valparaíso.

Algo llamativo en la epidemiología nacional, es que ha existido una disminución de la relación hombre/mujer de casos notificados. El grupo etareo más afectado es aquel entre 20 y 29 años.

La vía de exposición más común es la homosexual (43,4%), seguido de la vía heterosexual (33,8%) y bisexual (12,7%), siendo muy rara la drogadicción endovenosa y el contagio por transfusiones.

7.- CUADRO CLÍNICO

La infección por VIH presenta una evolución variable entre los distintos pacientes. Durante la primoinfección ocurre un síndrome retroviral agudo (SRA), que es sintomático en el 50% a 90% de los casos. Éste aparece 2 a 6 semanas post exposición al virus y se presenta principalmente como un síndrome mononucleósico con fiebre, rash, faringitis, linfadenopatías, artralgias, mialgias, letargia, compromiso del estado general, anorexia y baja de peso. Durante este período se produce la seroconversión, es decir se comienzan a detectar anticuerpos antivirales que serán útiles para el diagnóstico. En este momento, los pacientes presentan una gran viremia (alta CV) y una baja transitoria de los LTCD4. Gracias a una respuesta inmune en base principalmente a LTCD8, el organismo es capaz de disminuir esta viremia en forma notable, con lo existe una importante recuperación de los LTCD4 (figura 3).

Luego, se entra en un período de latencia clínica, que es aquel comprendido entre la seroconversión y la inmunodeficiencia clínicamente manifiesta (SIDA). Este período es variable según el paciente, pudiendo durar desde meses a años. En esta etapa existe una constante replicación viral en linfonodos y una disminución del recuento de CD4 a una razón de aproximadamente 50 células/mm3/año. En este período el paciente puede estar asintomático o presentar una linfadenopatía crónica persistente. Cuando los LTCD4 caen bajo 500 células/mm3, aparecen los primeros síntomas de inmunodeficiencia (etapa B, ver más adelante). Este periodo constituye la infección sintomática precoz y precede a una rápida evolución a SIDA.

Durante el curso natural de la infección por VIH, se produce una destrucción de la arquitectura del tejido linfoide y disminución de la capacidad de retener los viriones, con lo que finalmente se llega al estado de inmunodeficiencia característico, acompañado de altas CV (figura 3).

Se define como etapa SIDA a aquella en que los LTCD4 caen bajo 200 células /mm3 y/o cuando aparecen enfermedades marcadores de SIDA (tabla 1 y tabla 2). En esta etapa, de no mediar tratamiento, la sobrevida no supera los 12 a 18 meses.

Tabla 1.
Definición caso SIDA (en rojo)

Recuento de CD4	A (asintomático o SRA)	B Sintomático no A ni C	SIDA
> 500/mm3 > 29%	A1	B1	C1
200-499/mm3 14-28%	A2	B2	C2
<200/mm3 <14% (SIDA)	A3	B3	C3

La categoría clínica A corresponde a la infección asintomática por el VIH, a la linfadenopatía generalizada persistente (ganglios en 2 o más sitios extrainguinales, de al menos 1 cm de diámetro durante más de tres meses) o al SRA.

La categoría clínica B es sintomática y corresponde a cuadros distintos de las etapas A o C. Algunos ejemplos son: angiomatosis bacilar, candidiasis vulvovaginal que persiste por más de 1 mes y no responde bien al tratamiento, candidiasis orofaringea, leucoplaquia vellosa oral y displasia cervical.

La etapa C corresponde a múltiples entidades clínicas que se denominan enfermedades marcadores de SIDA (tabla 2).

A continuación revisaremos los cuadros clínicos más comunes de la etapa C.

Neumonía por pneumocistis jiroveci (p ji)
Es uno de los cuadros clínicos más comunes con los que debuta la infección por VIH. Se caracteriza por disnea progresiva con fiebre de poca cuantía inicialmente pero que puede llegar o superar los 39ºC, tos escasamente productiva, cuadro de inicio insidioso de varios días a semanas de evolución. Dentro de los exámenes que apoyan el diagnóstico está la radiografía de tórax, la que puede ser inicialmente normal pero típicamente revela un infiltrado intersticial difuso bilateral, y una LDH elevada. El diagnóstico se comprueba con la detección de p ji en esputo o lavado bronquioalveolar mediante tinciones especiales, inmunofluorescencia o PCR. El tratamiento es con cotrimoxazol forte por 21 días y casos graves pueden requerir internación en UTI y uso de corticoides. Todo paciente con recuento de LTCD4 < a 200 debe recibir profilaxis para p ji con cotrimoxazol forte.

Tabla 2.
Enfermedades marcadoras de SIDA o categoría clínica C

• Candidiasis esofágica, traqueal o bronquial • Neumonía por Pneumocystis Jiroveci • Sarcoma de Kaposi • Toxoplasmosis • Criptococosis • Cáncer cervicouterino invasor • Criptosporidiasis • Coccidiomicosis • Enfermedad por citomegalovirus • Encefalopatía VIH • Septicemia recurrente por Salmonella	• Sd. Emaciación por VIH • Linfomas • TBC Pulmonar o extrapulmonar • Enfermedad por Mycobacterium Avium Complex • Neumonía recurrente • Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva • Herpes simple: ulceras crónicas ó neumonitis • Histoplasmosis • Isosporiasis

Toxoplasmosis cerebral
Se manifiesta por alteraciones neurológicas sensoriales, convulsiones, meningismo, signos cerebelosos, manifestaciones neuropsiquiátricas y/o defectos focales. Es la cusa principal de masa cerebral en el paciente VIH. El diagnóstico se realiza por imágenes como TAC y RNM cerebral. Los nódulos se caracterizan por tener un refuerzo periférico con el medio de contraste en la TAC. El tratamiento es con sulfadiazina y pirimetamina. La respuesta al tratamiento antibiótico empírico (se recomienda control de imágenes alrededor de 14 días después de iniciada la terapia) se considera como evidencia diagnóstica. Si no hay respuesta en estos 14 días, debe procederse a una biopsia cerebral para realizar el diagnóstico diferencial, por ejemplo, con el linfoma cerebral.

Infección por criptococo neoformans
La meningitis es la forma clínica más frecuente, ésta puede ser de presentación aguda, subaguda (forma más frecuente) o crónica. En el 80% de los casos se acompaña de síntomas inespecíficos como fiebre sudoración, malestar y cefalea. En ocasiones la cefalea es muy intensa, hay fotofobia, meningismo o alteraciones del sensorio (2-20%). Para el diagnóstico se requiere una punción lumbar. Se debe realizar tinta china, látex para criptococo y cultivo para hongos. También se puede detectar el criptococo en sangre mediante prueba de látex positiva. El tratamiento se realiza con anfotericina B por 10 a 20 días y si hay esterilización del LCR asociado a franca mejoría clínica se puede continuar con fluconazol por 8 a 10 semanas más.

Diarrea por cryptosporidium
El cryptosporidium parvum es un parásito intracelular que en el paciente VIH (+) produce diarrea con o sin dolor abdominal de frecuencia, duración y volumen variables. En general es afebril o con fiebre moderada. Puede producir diarrea transitoria en un 28%, diarrea crónica en un 60% y fulminante en un 8%. El diagnóstico se realiza con tinción de ziehl-neelsen en deposiciones y la mejor terapia es la TARV.

El paciente con infección por VIH debe seguirse periódicamente en busca de síntomas de enfermedades relacionadas al VIH y con recuentos de CD4 y CV para evaluar el estado inmunológico y virológico de paciente.

8.- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Para el diagnóstico de la infección por VIH, existen pruebas que detectan anticuerpos y pruebas que detectan antígenos virales. Las más utilizadas son las primeras, las que a su vez se dividen en pruebas de tamizaje o screening y en pruebas de confirmación. La prueba de tamizaje se realiza en los laboratorios clínicos habituales y consiste en la detección de anticuerpos mediante la técnica de ELISA. Como detecta anticuerpos, depende de que se haya producido la seroconversión para que el diagnóstico sea positivo, existiendo un período de ventana en que el examen saldrá negativo, a pesar de existir infección ya que aún no se han producido los anticuerpos. Actualmente se dispone de ELISAs de generación avanzada, que utilizan antígenos recombinantes del VIH y algunos de ellos detectan, además el antígeno, con lo que el período de ventana actual es de aproximadamente 15 días. Las pruebas de tamizaje poseen una alta sensibilidad pero pueden dar lugar a falsos positivos (enfermedades autoinmunes, diálisis, insuficiencia renal). Por esta razón, todo ELISA positivo debe enviarse al Instituto de Salud Pública donde se realizarán exámenes altamente específicos como Western Blot, inmunofluorescencia indirecta y PCR.

El diagnóstico de la infección por VIH en Chile debe ser: 1) voluntario, 2) con consejería: se debe brindar apoyo, información y orientación al paciente antes del examen y en el momento de recibir el resultado, 3) con consentimiento: se deja constancia de la voluntad del paciente frente al examen, firmando frente a una frase que represente su decisión, 4) confidencial: los resultados son entregados en forma reservada solamente al interesado.

9.- TERAPIA ANTIRETROVIRAL

En la actualidad se dispone de la TARV, que consiste en la administración de 3 drogas ARV. El objetivo de esta terapia es reducir la carga viral a niveles indetectables por el mayor tiempo posible, restaurando la función del sistema inmune, disminuir la mortalidad, prolongar la sobrevida, mejorar la calidad de vida y prevenir la transmisión del virus. Con esta medida ha disminuido en forma muy importante la morbimortalidad asociada a la enfermedad En Chile, el inicio de la TARV comenzó el

año 1993 con monoterapia y luego biterapia hasta el año 1999. A partir del año 2001 existe acceso ampliado a la triterapia o TARV, alcanzando una cobertura de 100% el año 2003.

Existen distintas familias de fármacos antiretrovirales que se clasifican según su sitio de acción en:

- Inhibidores de fusión, que inhiben la unión entre la gp 41 y la molécula CD4.
- Inhibidores de CCR5: que se unen a CCR5 evitando su unión a la proteína gp 120.
- Inhibidores de la transcriptasa reversa: se dividen en análogos de nucleósidos (NRTI) que impiden la elongación de la cadena de nucleósidos del genoma viral y los no análogos de nucleósidos (NNRTI) que inhiben directamente a la enzima transcriptasa reversa.
- Inhibidores de Integrasa: inhiben la integración del genoma viral al genoma del huésped.
- Inhibidores de Proteasa (IP): inhiben la proteasa viral, impidiendo la producción de proteínas necesarias para la maduración y replicación del VIH.

En la TARV se administran tres fármacos de distintas familias, siendo el esquema de primera línea más frecuente la combinación de 2 NRTI con un NNRTI o con un IP.

Estos fármacos no están exentos de problemas, siendo los más importantes la toxicidad (anemia, enfermedades cardiovasculares, hipersensibilidad, entre otras) y la resistencia a las drogas.
En Chile está indicado iniciar TARV cuando existen enfermedades de la etapa C o cuando los recuentos de LTCD4 son menores de 350 células/mm3.

El seguimiento de pacientes en TARV se realiza con controles clínicos periódicos, exámenes generales para evaluar efectos adversos, recuento de CD4 y CV.

10.- PROFILAXIS

Nos referiremos a la profilaxis con ARV y luego a la inmunoprofilaxis o vacunación.

Existen 2 circunstancias en que se debe utilizar profilaxis con ARV: durante el embarazo y posterior a exposición laboral al virus.

Dado que más del 90% de los casos de infección por VIH en niños ocurre a través de transmisión vertical, adquiere gran relevancia en la prevención de la infección pediátrica la incorporación de medidas terapéuticas que disminuyan el riesgo de esta transmisión, tanto durante el embarazo como en el postparto, pero fundamentalmente durante el trabajo de parto y parto, que constituyen el período de mayor riesgo. La aplicación de métodos de eficacia probada en la prevención de la transmisión vertical del VIH, permite reducir la tasa de transmisión desde 25% a 40% a menos del 2%.

La idea central es administrar combinaciones de 3 ARV de la mayor potencia y menor toxicidad para la madre a contar de la semana 24 de embarazo con el objetivo de lograr cargas virales indetectables al momento del parto.

Independiente de la TARV recibida durante el embarazo, se debe administrar una dosis de carga endovenosa de zidovudina (AZT) seguida de infusión continua, 4 horas antes de la cesárea o desde el inicio del trabajo de parto (Protocolo 076).

La segunda medida la constituye la cesárea electiva a las 38 semanas, antes de una eventual rotura de membranas o del inicio del trabajo de parto espontáneo reduce sustancialmente el riesgo de infección.

La tercera medida está dada por la suspensión de la lactancia materna incluso si la madre está recibiendo TARV.

La decisión de iniciar profilaxis post exposición laboral para el VIH es un juicio clínico que se debe efectuar en conjunto con el trabajador expuesto. Se basa en: 1) La probabilidad de que la fuente esté infectada por el VIH, 2) El tipo de fluido potencialmente infectante: las sustancias consideradas potencialmente infecciosas son sangre, tejidos, semen, secreciones vaginales, LCR y sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico, amniótico; a diferencia de la orina, vómitos, heces, sudor, saliva, secreciones nasales, lágrima y esputo, que se consideran de bajo riesgo., 3) El tipo de exposición (mucosa o piel dañada, piel intacta, exposición percutánea). En caso de decidir comenzar profilaxis ésta consiste, en general, en una biterapia básica que se debe mantener por 4 semanas, mientras se descarta o confirma que haya habido infección.

En cuanto a la inmunoprofilaxis, en los últimos 25 años, se han hecho muchos esfuerzos para desarrollar una vacuna anti VIH, sin embargo a la fecha ésto no ha sido posible.

Para lograr una vacuna exitosa, se requiere que ésta imite la respuesta inmune natural frente al agente infeccioso y que sea capaz de erradicar completamente al microorganismo.

En el caso del VIH la inmunidad no es capaz de erradicar la infección y la respuesta inmune natural es compleja y aún no totalmente comprendida
Una vacuna exitosa contra el VIH será aquella que permita prevenir la infección o, al menos, reducir la CV en personas ya infectadas permitiendo aumentar el período de portador asintomático y disminuir la transmisión del virus.

Existen numerosos obstáculos que han dificultado la obtención de esta vacuna. A diferencia de lo que ocurre con los virus para los que existen vacunas exitosas, la respuesta inmune natural contra el VIH es completamente ineficiente y, una vez que la infección primaria ya está establecida, no es capaz de producirse la erradicación. La infección por VIH es implacablemente progresiva y no existe recuperación espontánea. Además el VIH se integra rápidamente en el DNA de la célula huésped donde, en algunas células, establece latencia permaneciendo invisible al sistema inmune. Ya que la latencia se establece muy temprano (días a semanas posterior a la infección), la ventana de oportunidad en la que el virus es vulnerable a la respuesta inmune, es muy corta. Una vez que la latencia se ha establecido no es posible erradicar la infección ni siquiera en aquellos pacientes que reciben TARV por largos períodos.

La inmensa diversidad genética del VIH también representa un gran obstáculo para el control inmunológico de la infección. Además, al infectar células tan importantes del sistema inmune como los LTCD4, obviamente obstaculiza el desarrollo de cualquier vacuna.

Por otro lado, el VIH ocupa múltiples estrategias con el fin de evitar su reconocimiento por efectores del sistema inmunológico; entre ellas destaca el enmascaramiento de epitopos neutralizantes, la regulación hacia abajo de moléculas MHC, la aparición de mutaciones que inducen variaciones en sitios inmunogénicos y mecanismos contra inmunoregulatorios.

Por último, no existen modelos animales para la infección por VIH, el más próximo es el chimpancé, el que es de alto costo, no siempre replica el virus a títulos elevados, y generalmente no desarrolla enfermedad.

Se han utilizado diferentes estrategias para estimular el sistema inmune anti VIH. Estas estrategias incluyen el uso de vacunas vivas atenuadas, virus inactivo, de subunidades proteicas, vacunas peptídicas, vacunas génicas con DNA desnudo (plasmidios) o vectores virales y estrategias de vacunación combinada (*prime-boost*).

Las investigaciones actuales están apuntando a la generación de una vacuna que estimule una respuesta celular citotóxica, por la evidente importancia de la actividad anti-VIH de éstas células y el control de la replicación del virus *in vitro*.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathoegenesis, prevention and treatment. Lancet 2006 5;368 (9534): 489-504
2.- Sepúlveda C, Afani A. SIDA. Editorial Mediterráneo
3.- Levy JA. HIV pathogenesis: knowledge gained after two decades of research. Adv Dent Res 2006;19:10-16.
4.- www.unaids.org
5.- www.minsal.cl
6.- Afani A, Orellana L, Duarte P, et al. Resistencia a la terapia antirretroviral en pacientes infectados con el virus VIH-1 en Chile 2002-2005. Rev Med Chile 2007;135:1237-1244
7.- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the Nacional Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2009 10;58(RR-4):1-207

CASO CLÍNICO

Primera parte

Paciente sexo femenino de 55 años de edad, profesora básica, casada 3 hijos. Ha presentado sólo una pareja sexual en su vida (su marido).

Es llevada al Servicio de Urgencia por presentar un cuadro clínico de 2 semanas de evolución caracterizado por cefalea progresiva, a lo que el día de su consulta se agrega paresia de brazo y pierna derechas.

Al examen físico destaca: febril (38ºC). Boca: placas blanquecinas en mejillas y lengua, que dejan una superficie sangrante al raspar con el bajalenguas, sugerentes de candidiasis oral. Cuello: adenopatías múltiples, móviles, indoloras de aproximadamente 1 cm de diámetro. Ex neurológico: signos meníngeos negativos, paresia y aumento de reflejos osteotendineos en extremidad superior e inferior derechas.

No posee antecedentes mórbidos personales ni familiares. No ha recibido antibióticos ni corticoides en el último tiempo.

La conducta más correcta sería:
a) Hospitalizarla, realizar TAC cerebral, punción lumbar y ELISA para VIH
b) Hospitalizarla y realizar una punción lumbar. No es necesario realizar exámenes de imágenes
c) Hospitalizarla para estudio neurológico. No le realizaría examen de VIH ya que es mujer, monógama y tiene más de 50 años, por lo que no constituye un grupo de riesgo para esta infección
d) Hospitalizarla para estudio neurológico. No le realizaría examen para VIH sin antes cerciorarme que sus lesiones orales se tratan realmente de una candidiasis (mediante cultivo de las lesiones)
e) Realizaría tratamiento empírico para toxoplasma y criptococo en forma inmediata ya que lo más probable es que sea portadora de VIH

Respuesta correcta: A

La paciente debe ser hospitalizada para estudio de su cuadro neurológico y para un rápido tratamiento. Es indispensable realizar un TAC cerebral ya que la paciente presenta signos de focalización (paresia de hemicuerpo derecho) y sirve para descartar la presencia de edema cerebral, lo que contraindicaría la punción lumbar. Si no hay edema cerebral, se procede a la punción lumbar. A pesar de que en una paciente con probable VIH y este cuadro clínico, lo más probable es que se trate de una masa intracerebral posiblemente por toxoplasmosis, el compromiso del SNC en estos pacientes puede ser por múltiples causas. En este sentido, la punción lumbar sirve para estudiar la presencia de criptococo (tinta china, látex y cultivo), TBC (baciloscopía, ADA, cultivo de Koch) y sífils (VDRL).

Siempre, frente a la presencia de candidiasis oral, si no existen otros factores de riesgo como uso de antibióticos o corticoides inhalatorios, debe descartarse una infección por VIH.

La **alternativa b** es incorrecta ya que debe realizarse un TAC cerebral debido a las razones recién descritas.

La **alternativa c** es incorrecta ya que, si la situación clínica lo amerita, siempre debe tenerse un alto índice de sospecha de infección por VIH, independiente de que el paciente no pertenezca a un grupo de riesgo “clásico” (homosexuales, promiscuos, drogadictos ev). La epidemia del VIH en Chile se está feminizando. Están aumentando los casos en mujeres, las que son contagiadas por sus maridos. Esto probablemente ocurra debido a que los grupos de riesgo “clásicos” están más concientes de su riesgo, por lo que utilizan métodos de prevención como el preservativo, cosa que normalmente no le exigen las mujeres a sus maridos.
La **alternativa d** es incorrecta ya que el diagnóstico de la candidiasis oral es clínico, presentándose clásicamente como placas semiadheridas, blanco amarillentas, blandas, cremosas, con aspecto de gotas y áreas de pseudomembranas que confluyen y pueden ser removidas con un bajalenguas, dejando una superficie roja sangrante. Sólo en caso de dudas, podría realizarse un cultivo para hongos.

La **alternativa e** es incorrecta. Es poco probable que se trate de una meningitis por criptococo ya que el paciente presenta focalización neurológica, lo que sugiere más una toxoplasmosis cerebral. El TAC cerebral es un examen accequible, rápido y de alta sensibilidad para toxoplasmosis. Por último, aunque lo más probable es que la paciente sea portadora de VIH, es conveniente realizar un test rápido para VIH, que demora 30 minutos en dar el resultado y tiene una alta sensibilidad.

Segunda parte:

La paciente es hospitalizada.

Se le realiza un TAC cerebral que muestra una masa con reforzamiento periférico con el medio de contraste y signos de edema cerebral. No se realiza punción lumbar.
Se realiza un test rápido para ELISA el que resulta positivo y un recuento de LTCD4 que es de 20 células /mm3.

En este escenario Ud haría lo siguiente:

a) Notificaría inmediatamente a la paciente de su estado VIH positiva y le administraría sulfadiazina y pirimetamina

b) Comenzaría un tratamiento empírico con sulfadiazina y pirimetamina. No es necesario reevaluar con imágenes ya que es seguro que se trata de una toxoplasmosis cerebral

c) Comenzaría un tratamiento empírico con sulfadiazina y pirimetamina, indicaría cotrimoxazol en dosis profilácticas y trataría la candidiasis oral. La paciente tiene indicación de TARV ya que se encuentra en etapa C3. Sin embargo, sólo puedo iniciar TARV una vez que la infección haya sido confirmada por el Instituto de Salud Pública (ISP).

d) Diagnostica infección por VIH etapa A2 y trata la toxoplasmosis cerebral

e) Antes de dejar cualquier tratamiento para su cuadro neurológico, debe realizarse una biopsia cerebral ya que en un paciente con VIH, las causas de masa intracerebral son múltiples.

Respuesta correcta: C

A pesar de que existen otras causas de masa intracerebral en un paciente VIH (+), una lesión con reforzamiento periférico tiene como primera posibilidad una toxoplasmosis. El enfrentamiento correcto frente a una masa cerebral en estos pacientes es realizar un tratamiento empírico anti toxoplasma, el que además de terapéutico es diagnóstico ya que si hay respuesta a los 14 días, confirma que se trataba de un toxoplasma.

Con recuentos de CD4 menores de 200 células/mm3, debe indicarse cotrimoxazol para prevenir infección por pneumocistis jiroveci. Si se encuentra candidiasis oral, ésta debe ser tratada con nistatina o fluconazol.

La paciente tiene indicación de TARV: por un lado presenta una enfermedad marcadora de SIDA (muy probablemente toxoplasmosis) y por otro lado tiene recuento de CD4 menores de 200 células/mm3 (etapa C3). A pesar de que la probabilidad de que la paciente, en estos momentos, padezca de VIH es sumamente alta, se requiere la confirmación del ISP para iniciar TARV.

La **respuesta a** es incorrecta ya que no se puede informar al paciente de su estado VIH (+) mientras no haya confirmación por el ISP.

La **respuesta b** es incorrecta ya que, debe confirmarse una mejoría de las imágenes cerebrales a los 14 días de tratamiento. Si hay mejoría, se confirma el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral. Si no hay mejoría, debe realizarse una biopsia esterotáxica.

La **respuesta d** es incorrecta ya que se trata de la etapa C3.

La **respuesta e** es incorrecta. Efectivamente las causas de masa intracerebral en pacientes VIH (+) son múltiples: toxoplasmosis, linfoma, tuberculomas, criptococomas, chagomas. Sin embargo ésto no justifica hacer una biopsia cerebral de entrada. Ésta debe reservarse para los casos en que no hay respuesta al tratamiento empírico con sulfadiazina y pirimetamina.