

TEMA 48. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

El VIH se clasifica dentro de la familia retrovirus, subfamilia lentivirus. Posee una retrotranscriptasa que transforma el ARN en ADN. Existen dos variedades: el VIH-1 y VIH-2. Actualmente, 33.2 millones de personas, en el mundo, están infectadas por VIH. 2.1 millones de personas murieron durante el año 2007.

VIH-1

Es un virus envuelto, con 72 espículas sobre la membrana lipídica. Tiene dos hebras de ARN de polaridad positiva que dan lugar a ADN proviral de 9.7 Kb.

GENOMA

Genes estructurales:

Env: codifica las proteínas que forman las espículas; gp41 y gp120.

Gag: codifica proteínas de la cápside entre ellas p24. Además, codifica la proteína p17 que constituye la matriz situada debajo de la envoltura.

Pol: codifica la transcriptasa inversa, integrasa y proteasa.

Genes reguladores:

Tat: aumenta la tasa de transcripción.

Rev: favorece la salida de ARN viral desde el núcleo al citoplasma celular.

Nef: vinculado a la virulencia.

CICLO VITAL

El virus se une al receptor CD4 a través de la proteína gp 120. Posteriormente, se produce un cambio conformacional en la proteína gp 41 que permite la fusión. A continuación, ocurre la decapsidación y la retrotranscripción inversa que origina el ADN viral que se inserta eventualmente en el genoma celular. La historia natural de la enfermedad comprende 3 etapas: primoinfección, fase asintomática (8-12 años) y fase de inmunodeficiencia instaurada.

EPIDEMIOLOGIA.

En España se estima que, aproximadamente, 43.000 personas viven con SIDA. El VIH se encuentra en el plasma, secreciones y dentro de las células CD4. Las vías de transmisión del virus son:

Sangre y hemoderivados. La adicción a drogas por vía parenteral constituye el mecanismo fundamental de transmisión en países desarrollados. La transmisión a través de otros fluidos corporales parece improbable.

Contacto sexual. Es la forma de contagio predominante en el mundo. El uso de preservativos ha demostrado ser un sistema de barrera eficaz.

Transmisión vertical. La transmisión es muy variable y depende de la carga viral y de la fase de la infección. Se produce durante el parto o el embarazo. La transmisión a través de la leche materna es más infrecuente.

PATOGENIA Y ASPECTOS CLINICOS.

Fase aguda. La sintomatología es inespecífica, autolimitada que comienza a las 2-6 semanas del contagio. Los síntomas son: astenia, fiebre, exantema cutáneo centrífugo, linfadenopatía generalizada, cefalea hepatomegalia y/o esplenomegalia y a veces meningitis aséptica. Hay también un aumento de la viremia y descenso de los linfocitos CD4. Sin embargo, se instaura una respuesta inmunológica (con aumento de linfocitos T CD8 citotóxicos) que revierte el cuadro y se manifiesta por la seroconversión. Es constante la presencia de antígeno p24 en suero.

Periodo de latencia. No existe un periodo de latencia como tal ya que la multiplicación del virus persiste en los órganos linfáticos. Las células dendríticas foliculares de los ganglios linfáticos y los macrófagos son reservorios importantes del VIH.

Fase final: SIDA. Existe un aumento de la viremia y un descenso de los linfocitos CD4 que ocurre por: el efecto citopático del virus, la formación de sincitios (células gigantes por fusión de células infectadas y no infectadas), la respuesta inmune inespecífica, mecanismos autoinmunes, daño celular mediado por superantígenos, apoptosis.

El descenso de las defensas permite la aparición de infecciones oportunistas. Algunos pacientes denominados LTS (long term survivors) permanecen asintomáticos 11-14 años. Estos pacientes presentan concentraciones elevadas de linfocitos T CD8 citotóxicos específicos frente al VIH.

CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE SIDA

		ASPECTOS CLINICOS		
		A ASINTOMATICO O LGP	B SITUACIONES SINTOMATICAS no A no B	C SITUACIONES INDI- CADORAS DE SIDA
APECTOS INMUNOLOGICOS	>500 CD4/ul	A1	B1	C1
	200-500 CD4/ul	A2	B2	C2
	<200 CD4/ul	A3	B3	C3

A: Pacientes asintomáticos o con linfadenopatía generalizada persistente.

B: fiebre y/o diarrea de más de un mes, leucoplaquia vellosa, PTI, neuropatía periférica, displasia cervical, enfermedad inflamatoria pélvica, muget, candidiasis vulvovaginal persistente, infección por *L. monocytogenes*, angiomatosis bacilar, herpes zoster.

C: Neumonía bacteriana recurrente, sepsis recurrente por *Salmonella* no typhi, tuberculosis, infección por otras mycobacterias, toxoplasmosis cerebral, criptosporidiasis con diarrea crónica, isosporidiasis crónica, neumonía por *P. carinii*, candidiasis traqueal, bronquial, pulmonar o esofágica, histoplasmosis diseminada, coccidiomicosis diseminada, criptococosis extrapulmonar, encefalopatía por VIH, infección por herpes simple, infección por citomegalovirus, leucoencefalopatía multifocal progresiva, sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt, linfoma inmunoblástico, linfoma cerebral primario, carcinoma de cerviz invasivo.

DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO DE LA INFECCION DE VIH.

PRUEBAS DIAGNOSTICAS Y DE CRIBADO.

Enzimoimmunoanálisis (ELISA). Sensibilidad y especificidad buenas.

Aglutinación. Con sensibilidad parecida al ELISA pero menor especificidad.

Dot Blot. La lectura es visual. Poco objetiva.

Pruebas fluorimétricas. Sensibilidad y especificidad poco valoradas.

PRUEBAS DE CONFIRMACION.

Western blot. Detecta anticuerpos en el suero. Según los criterios de la OMS, un suero positivo tiene que dar positividad al menos dos glicoproteínas cualquiera de: gp160, gp120, gp41

PCR. Se amplifica el genoma del virus. Es útil para:

-diagnóstico de recién nacidos de madres infectadas o individuos con periodo ventana más largo

-determinar la carga viral, en pacientes con serología dudosa

- detección de mutaciones con confieren resistencia a fármacos.

ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO.

Primoinfección. Determinación seriada de anticuerpos totales y antígeno p24 a las 2 y 4 semanas y a los 3 y 6 meses. Un resultado de anticuerpos negativos con presencia de antígeno indica infección reciente. Un resultado de anticuerpos positivos con ausencia de antígeno es diagnóstico de infección establecida.

Fase asintomática. Hay anticuerpos con/sin antígeno p24.

Fase sintomática. Antígeno p24 es positivo y descenso de los linfocitos CD4.

Monitorización del tratamiento. Los pacientes tratados presentan un descenso de p24 y de la carga viral.

Embarazo. El cribado se debe hacer a toda embarazada.

Recién nacidos de madres portadoras. Se recomienda hacer la determinación de anticuerpos totales y antígeno p24 y la PCR.

Accidentes con riesgo de exposición al VIH. Determinación de anticuerpos en el momento del accidente y de p24 a las 2-6 semanas. A los 3 meses se determinan anticuerpos que se repiten si son negativos a los 6-12 meses.

TRATAMIENTO.

Fase de la infección	Objetivo	Fármaco
Adsorción.	Bloquear unión CD4-gp41	Enfuvirtide.
Replicación	Inhibir la retrotranscriptasa inversa	<u>Análogos de nucleótidos:</u> zidovudina (AZT), didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir. <u>No nucleótidos:</u> nevirapina, delavirdina, atevirdina, lovirida
Maduración	Inhibir la aspartil proteasa	Saquinavir, indinavir, ritonavir.

Habitualmente, se emplea una combinación de dos inhibidores de retrotranscriptasa más un inhibidor de proteasas. Esta pauta favorece la sinergia entre fármacos y evita reacciones adversas y resistencias. En mujeres embarazadas se recomienda la administración de AZT.

VACUNA ANTI-VIH.

En la actualidad se está ensayando distintos tipos de vacunas como:

Vacunas de proteínas env: rgp120, rgp160.

Vacunas virus like.

Péptidos: conjugados V3, conjugados vs HPG-30.

Vectores: En los que se inserta un fragmento de ADN productor de la proteína viral. V.vacuna gp160, V. canarypox-gp 160, V. vacuna –gp160.

Según el objetivo a perseguir las vacunas pueden ser: profilácticas, terapéuticas, o que prevengan la transmisión vertical.

VIH-2

Se da en países africanos. Presenta menor patogenicidad y la transmisión es menos eficaz.