

INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (HIV)

N. VILLEGAS DE MERINO

A sólo siete años de haberse descrito el primer caso del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (1) y cuatro de haber aislado su agente etiológico (2-4), mucho se ha aprendido acerca del SIDA y del retrovirus. Rara vez la ciencia médica ha progresado tan rápido, pero aun así la epidemia del SIDA continúa sin mayores modificaciones. La velocidad en el desarrollo de los conocimientos científicos y las innumerables publicaciones han llevado a confusión sobre aspectos tan importantes como la patogénesis, diagnóstico y pronóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV/HTLV-III/LAV).

El HIV es un virus RNA que pertenece al subgrupo de los retrovirus, llamados así porque al entrar a la célula huésped la enzima vírica transcriptasa reversa utiliza ese RNA de molde para sintetizar DNA. El DNA transcrito llega hasta el núcleo de la célula y se integra permanentemente a sus cromosomas quedando en una forma conocida como provirus, la cual contiene los genes que determinan la partícula vírica que deben expresarse para que el provirus se replique conjuntamente con el DNA de la célula huésped. Parece ser que la replicación del virus depende de la activación inmunológica de la célula huésped.

Los otros retrovirus identificados hasta el momento son: HTLV-I, asociado a leucemias y linfomas T así como a la paraparesia espástica tropical o paraparesia espástica del Pacífico (PET=PEP) de la cual se han informado en la costa pacífica colombiana 77 casos entre 1980 y 1986. Casos similares han sido encontrados en Africa, Jamaica, Martinica, India y Japón (5-7).

HTLV-II, asociado a leucemia de células peludas (8).

HIV-2 (HTLV-IV), recientemente aislado en personas de Africa Occidental; asociado claramente con inmunodeficiencia y un síndrome clínico similar al SIDA y también encontrado en individuos asintomáticos (9,10).

Por consenso se decidió denominar al HTLV-III-LAV como HIV-1 y ésta es la terminología que se usa en las publicaciones más recientes para designar al agente etiológico del SIDA.

La mayoría, si no todos los hallazgos clínicos en la infección por HIV, está relacionada con la inmunodeficiencia que en mayor o menor grado presentan las personas infectadas. El objetivo principal del virus es el ataque y destrucción del linfocito T4 ayudador/inductor, célula considerada el corazón del sistema inmunitario. Los linfocitos T4 llevan en su superficie moléculas glicoproteicas llamadas CD4, las cuales aparentemente sirven como receptores de la glicoproteína de membrana gp120 del virus. Otras células como monocitos y macrófagos que portan moléculas CD4 también pueden ser atacadas por el virus (11,12).

La infección por HIV se transmite predominantemente por contacto sexual (13) y en menor grado por transfusiones de sangre o sus componentes, transmisión perinatal y contacto con sangre o secreciones de personas infectadas (14-16). Algunos portadores probablemente excretan más virus que otros pero es muy difícil medir la cantidad de virus presente en el material infectado. La transmisión depende también de otros factores tales como número de exposiciones, trauma, infecciones secundarias, barreras epiteliales y estado de la infección.

En los últimos dos años el desarrollo de las pruebas de laboratorio para detectar la infección por HIV ha transformado el conocimiento sobre epidemiología, diagnóstico y pronóstico

Dra. Nhora Villegas de Merino: Patóloga, Directora Laboratorio Clínico, Centro Médico de los Andes, Fundación Santa Fe de Bogotá.

Solicitud de separatas a la Dra. de Merino.

de la infección. Estas pruebas se basan en la aparición de anticuerpos contra algunos de los antígenos que expresa el genoma del HIV, tanto en su envoltura como en el núcleo; la producción de estos antígenos está controlada por un grupo de genes reguladores: el gene "gag" (group antigen - antígeno de grupo) codifica las proteínas nucleares (antígenos) p55, p24 y p17 que están en contacto con el RNA del virus; el gene "env" (envoltura) codifica la proteína de la membrana viral, p90, que se glucosila intensamente dentro del citoplasma y da lugar a dos subunidades mayores, gp160 y gp120, y a dos subunidades menores, gp65 y gp41; y el gene "pol" que determina la transcriptasa reversa. Además de estos genes, que son comunes a otros retrovirus, el genoma del HIV contiene al menos otros cuatro genes que lo hacen tan complejo que no ha sido posible dilucidar completamente su modelo de funcionamiento (11, 12, 17).

Los marcadores serológicos para detectar infección por HIV se enumeran en la Tabla 1. El método de "screening" o tamizaje más comúnmente utilizado es el de ELISA (enzyme - linked immunosorbent assay) en fase sólida que detecta anticuerpos contra antígenos tanto de la envoltura como del núcleo del HIV. Estas pruebas son altamente sensibles y específicas y, por tal razón, útiles para detec-

tar la presencia de anticuerpos en donantes de sangre y como ayuda en el diagnóstico serológico de infección por HIV en sus diferentes estadios (18, 19). Una prueba ELISA positiva para detección de anticuerpos totales debe repetirse y si continúa positiva confirmarse con pruebas más específicas ya que hay la posibilidad de falsos positivos. El porcentaje de falsos positivos en las pruebas de ELISA para anticuerpos totales actualmente en uso es de 0.2 a 0.5% siempre y cuando el proceso se haga bajo estrictos controles de calidad. La presencia de falsos positivos puede estar relacionada con anticuerpos contra la línea celular H9 utilizada para el crecimiento del virus, con anticuerpos anti-HLA y con lesiones tumorales linfoproliferativas.

La prueba confirmatoria más específica es la Western Blot (ELTB - Enzyme Linked Immunoelctrotransfer Blot) que identifica anticuerpos contra proteínas virales de pesos moleculares específicos. El virus completo purificado se fracciona por electroforesis en un gel de poliacrilamida. Las bandas proteicas se transfieren electroforéticamente a un papel de nitrocelulosa; el suero se coloca sobre el papel de nitrocelulosa, se incuba y posteriormente se realiza un procedimiento tipo ELISA para desarrollar el color en las zonas donde ha habido reacción antígeno-anticuerpo (20); esta es una técnica complicada y difícil de realizar en laboratorios que no sean de investigación. Por esta razón se han diseñado pruebas de ELISA que detectan anticuerpos específicos contra los dos grupos mayores de proteínas del HIV, de la envoltura (gp41 y gp120) y del núcleo (p24 y P55). Por ser éste un inmunoanálisis enzimático competitivo la intensidad del color formado durante el procedimiento está inversamente relacionada con la cantidad de anticuerpo contra los antígenos nucleares y de envoltura del HIV. Estas pruebas tienen muy buena correlación con el método Western-Blot y sirven de prueba confirmatoria alterna (21, 22). Además de su uso como prueba confirmatoria, tienen valor pronóstico en individuos HIV positivos por el modo de respuesta de los anticuerpos específicos contra la infección (Figura 1). En la infección reciente asintomática (4 a 8 semanas)

Tabla 1. Marcadores serológicos para detectar infección por HIV.

<ul style="list-style-type: none"> • Detección de Ac Totales (ELISA, RIP, PAGE, IF) • Detección de Ac Específicos (Western - Blot) • Detección de Ac Específicos (ELISA, RIP, PAGE) Anticuerpos a proteínas nucleares <p style="text-align: center;">p²⁴ p¹⁷ p¹⁵</p> <p>Anticuerpos a proteínas de membrana</p> <p style="text-align: center;">gp¹²⁰ - gp¹⁶⁰ - gp⁴¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Detección de antígeno HIV • Prueba de neutralización de antígeno o anticuerpos a HIV • Determinación de transcriptasa reversa.

se detectan anticuerpos contra las proteínas nucleares (p24) y de envoltura (gp41) y dependiendo del método usado puede detectarse primero uno y después el otro o los dos simultáneamente. Estos anticuerpos pueden permanecer positivos indefinidamente o durante un período variable que puede llegar hasta 12 a 18 meses; varios estudios muestran que en el momento en que la infección se vuelve sintomática el título de anticuerpo contra p24 comienza a descender y eventualmente desaparece, coincidiendo este hallazgo con la aparición clínica del SIDA (22-26). Desde el punto de vista serológico la desaparición del anticuerpo contra p24 se correlaciona con la presencia del antígeno HIV y la aparición de los síntomas.

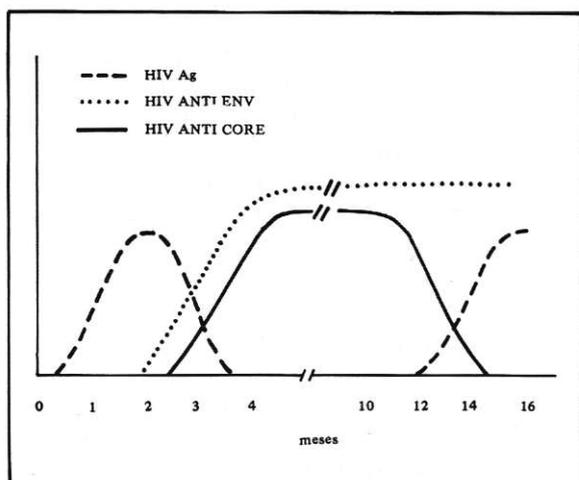


Figura 1. Probable expresión de marcadores serológicos

Entre los métodos que se utilizan para la prueba del antígeno está el de ELISA en fase sólida. Esta prueba es más sensible para detectar el antígeno nuclear (p55/p24), con límite de detección alrededor de 0.1 ng/ml. En infecciones recientes el antígeno aparece en el suero aproximadamente a las dos semanas del contacto con el virus permaneciendo detectable hasta las 6 a 8 semanas, tiempo en el cual aparecen títulos de anticuerpos. Una segunda antigenemia puede estar relacionada con una reinfección por HIV o con activación del virus por infección por otros microorganismos tales como virus o bacterias.

Un método confirmatorio alternativo es la prueba de neutralización de antígenos o anticuerpos contra HIV. Los anticuerpos y antígenos recombinantes, tanto de la envoltura como del núcleo, se usan para neutralizar antígenos o anticuerpos que han sido detectados en el suero de un paciente por el método de ELISA. Una disminución en el título de la muestra después de incubación confirma la reactividad de la muestra al HIV (27).

Para evaluar la eficacia de los tratamientos experimentales contra la infección por el virus HIV, se usa la determinación del antígeno y de la transcriptasa reversa; la cantidad de transcriptasa reversa está en relación directa con la antigenemia.

Una prueba positiva para anticuerpos y/o antígeno HIV no es diagnóstica de SIDA; indica solamente infección por HIV pasada o actual; el individuo HIV positivo puede transmitir el virus por contacto sexual a otras personas; por lo tanto la presencia de anticuerpos no refleja un estado de inmunidad natural pues frecuentemente se encuentran partículas virales concomitantemente con títulos de anticuerpos, a diferencia de lo que sucede con otras enfermedades virales.

Para el diagnóstico del SIDA es necesario correlacionar los hallazgos clínicos con las pruebas serológicas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Center for Disease Control (CDC) Morbidity, Mortality Weekly Report 30, 250 (1981).
- 2.- BARRE-SINOUSI F, CHERMAN JC REY F, et al. Isolation of a T-Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220: 868-871.
- 3.- POPOVIC M, SARNGADHARAN MG, READ E, GALLO RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV - III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 1984; 224: 497-500.
- 4.- LEVY JA, HOFFMAN AD, KRAMER SM, LANDIS JA, SHIMABUKURO JM, OSHIRO LS. Isolation of lymphocytotropic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science 1984; 225: 840-842.
- 5.- DUQUE E, CORREA P, BLATTNER WA, SEXINGER C, GALLO RC. Neoplasias linfoides asociadas con anticuerpos contra el virus humano de linfomas - leucemias de células T en Colombia. Colombia Med 1985; 16: 4-8.
- 6.- ZA NINO VIC V, BIOJO R, ARANGO C, BARRETO P. El virus HTLV -1 como posible causa de la paraparesia espástica del Pacífico. Colombia Med 1986; 17 (1): 2-8.
- 7.- GESSAIN A, BARIN F, VERNANT JC et al. Antibodies to human T - lymphotropic virus type - I in

- patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2: 407-410.
- 8.- ESSEX M. Human T-Cell Leukemia Viruses. *Manual of Clinical Microbiology* 4th Edition 1985.
 - 9.- BRUN-VEZINET F, KATLAMA C, CEUNINCK D, et al. Lymphadenopathy associated virus type 2 (LAV2-HIV2). Seroepidemiological study in Cape Verde island. (Abstract F.6.1) In: Program and abstracts of the III International Conference on AIDS. Washington 1987.
 - 10.- KANKI P, M'BOUP S, BARIN F, et al. HTLV - IV and HTLV - III/HIV in West Africa. (Abstract F.6.6) In: Program and abstracts of the III International Conference on AIDS. Washington 1987.
 - 11.- GALLO RC. The AIDS Virus. *Sci Am* 1987; 256 (1): 47-56.
 - 12.- BEVERLY P, SATTENTAU Q. ABC of AIDS. *Immunology of AIDS*. *Br Med J* 1987; 294: 1536-1538.
 - 13.- PETERMAN TA, CURRAN JW. Sexual Transmisión of Human Immunodeficiency virus. *JAMA* 1986; 256: 2222-2225.
 - 14.- ADLER MW. ABC of AIDS, Development of the epidemic. *Br Med J* 1987;294: 1083-1085.
 - 15.- Anónimo. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in persons with Hemophilia. Leads from MMWR. *JAMA* 1984; 252: 2679-80.
 - 16.- MC EVOY M, PORTER K, MORTIMER P, SIMMONS N, SHANSON D: Prospective study of clinical, laboratory and ancillary staff with accidental exposures to blood or body fluids from patients infected with HIV. *Br Med J* 1987; 294: 1595-1597.
 - 17.- HO DD, POMERANTZ RJ, KAPLAN JC. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *NEJ of Med* 1987; 317: 278-286.
 - 18.- REESINK HW et al. Evaluation of six enzyme immunoassays for antibody against human immunodeficiency virus. *Lancet* 1986; 2 (8505): 483-486.
 - 19.- WEISS SH et al. Screening test for HTLV-III (AIDS agent) antibodies. Specificity, Sensitivity and applications. *JAMA* 1985; 253: 221-225.
 - 20.- SARNGADHARAN MG, POPOVIC M, BRUCH Let al. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* 1984; 224: 506-508.
 - 21.- GOUDSMIT J et al. Antigenemia and antibody titers to core and envelope antigens in AIDS, AIDS - related complex, and subclinical human immunodeficiency virus infection. *J of Inf Dis* 1987; 155: 558-560.
 - 22.- ENVACOR HIV 1 EIA - Abbott Laboratories - Inserto del Producto. Mayo 1987.
 - 23.- WEBER J et al. Anti-gag antibodies to HIV; association with neutralization and clinical outcome in cohorts of homosexual men (abstract no. T.3.4.) In: Program and abstracts of the III International Conference on AIDS. Washington 1987.
 - 24.- PEDERSEN C et al. HIV antigenemia precedes the development of AIDS or ARC in patients with HIV infection (abstract T.3.5.). In: Program and abstracts of the III International Conference on AIDS. Washington 1987.
 - 25.- PHAIR JP et al. HIV antigenemia and AIDS (abstract T.3.6) In: Program and Abstracts of the III International Conference on AIDS. Washington 1987.
 - 26.- LANGE JMA et al. Persistent HIV antigenaemia and decline of HIV core antibodies associated with transition to AIDS. *Br Med J* 1986;293: 1459-63.
 - 27.- ROBERT-GUROFF M et al. Neutralising antibodies to HTLV-III. *Nature* 1985;316: 72-75.