

Capítulo 9

INFECCIÓN AGUDA POR EL VIH

Dolores Merino Muñoz, Ricardo Creagh Cerquera e Ignacio Martín Suárez

INTRODUCCIÓN

En 1984 se describió la primera infección aguda secundaria al VIH en una enfermera infectada tras un pinchazo accidental (1). Desde entonces, han sido numerosos los casos descritos de este síndrome que han permitido caracterizar tanto su espectro clínico como importantes aspectos inmunológicos y virológicos de este estadio precoz de la infección (2). El diagnóstico de este síndrome requiere un alto índice de sospecha y su reconocimiento es fundamental por los potenciales beneficios clínicos que conlleva el tratamiento en esta fase temprana de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección aguda por el VIH-1 puede ser asintomática, pero en una proporción de casos que se estima entre un 50 y 90 % ocasiona un cuadro clínico agudo semejante a una mononucleosis infecciosa (3-5). No está claro qué factores son los que influyen en el desarrollo de los síntomas. La dosis infectante, la virulencia intrínseca de la cepa y la capacidad de respuesta del huésped son factores que pueden tener importancia. Este cuadro se ha descrito en todo tipo de pacientes, independientemente del mecanismo de transmisión de la infección por el VIH-1.

El periodo de incubación desde que se produce la infección por el VIH-1 hasta que se inicia el cuadro clínico es variable, siendo la duración típica entre 2 y 6 semanas. El inicio suele ser agudo y la duración media de los síntomas oscila entre 1 y 2 semanas (se han descrito casos entre 5 a 56 días).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Típicamente, la infección aguda sintomática por el VIH-1 produce un síndrome semejante a la mononucleosis infecciosa, siendo los síntomas y signos más frecuentes la fiebre (96%), linfadenopatía (74%), faringitis (70%), exantema (70%), artralgias o mialgias (54%). Son frecuentes también las manifestaciones neurológicas y digestivas (6) (tabla 1).

La fiebre es el síntoma más constante, suele ser de inicio agudo, a diferencia de la mononucleosis infecciosa, y puede acompañarse de escalofríos y sudores nocturnos.

La linfadenopatía aparece hasta en un 74 % de los casos, hacia la segunda semana de la enfermedad y aunque puede ser generalizada, las áreas más comúnmente afectadas son las axilares, cervicales y occipitales. También se ha descrito la hepatoesplenomegalia hasta en un 14% de los pacientes.

El exantema es otra de las manifestaciones predominantes de este síndrome. Característicamente se trata de una erupción maculopapular, poco o nada pruriginosa, con lesiones de 5-10 mm de diámetro, que afectan al tronco y a la cara y desaparecen en 2-15 días. Pueden también afectarse las extremidades, incluidas las palmas y plantas. Además de esta forma típica, se han descrito también otro tipo de lesiones como pápulas con centro hemorrágico o necrótico, lesiones de tipo urticariforme, lesiones vesículo-pustulosas semejantes a las de la varicela, descamación de palmas y plantas y alopecia. Por otra parte, las lesiones maculosas pueden tener un carácter muy fugaz y roseoliforme pudiendo semejar a una sífilis secundaria.

Otro síntoma habitual en esta fase de la enfermedad es el dolor de garganta, apreciándose en la exploración física una faringe hiperémica y edematosa en una proporción importante de casos (70%). Las amígdalas no suelen estar hipertróficas. En un 40% de los casos aproximadamente, puede apreciarse un enantema a nivel del paladar duro.

Son frecuentes también las úlceras orales que afectan típicamente a la mucosa de la lengua, paladar, encías y al esófago. En un porcentaje importante de pacientes también se describen úlceras mucocutáneas en genitales (23%).

El sistema nervioso se afecta de forma precoz en la infección por el VIH-1, no siendo infrecuentes las manifestaciones tanto a nivel del sistema nervioso central como periférico. Los síntomas más frecuentes son la cefalea, el dolor retroorbitario, y la fotofobia. Trastornos cognitivos en forma de depresión, irritabilidad o alteraciones del carácter así como cuadros psicóticos se han descrito de forma no excepcional. La meningoencefalitis o meningitis aséptica es la manifestación más característica pudiendo aislarse el VIH-1 en el LCR durante la infección aguda. Otras manifestaciones más raras descritas son: neuropatía periférica, mielopatía, meningoradiculitis, neuritis braquial, parálisis facial, síndrome de Guillén-Barré y síndrome de la cola de caballo.

A nivel gastrointestinal, entre un 10% y 70% de los pacientes presentan náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y dolor abdominal.

Los síntomas respiratorios son infrecuentes aunque la tos seca puede ser un síntoma común en algunos pacientes. También se han descrito, aunque más raramente, casos de neumonitis con infiltrados difusos intersticiales inespecíficos. Asimismo, en los adictos a drogas por vía intravenosa no son infrecuentes los casos de neumonías bacterianas diagnosticados en el momento de la infección aguda.

Por último, la inmunodepresión transitoria que se produce durante esta fase de la enfermedad puede ser profunda y dar lugar a infecciones oportunistas propias de estadios más avanzados, siendo las más frecuentes la candidiasis oral y esofágica, habiéndose descrito de forma excepcional casos de neumonía por *Pneumocystis carinii*, meningitis tuberculosa o infecciones sintomáticas por citomegalovirus.

El diagnóstico diferencial incluye infecciones virales producidas por el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, rubéola, hepatitis viral, infección primaria por virus herpes simple, la sífilis secundaria, infección gonocócica diseminada, la toxoplasmosis y las reacciones de hipersensibilidad a drogas.

MANIFESTACIONES DE LABORATORIO

Hematología

Durante las dos primeras semanas tras la infección suele desarrollarse una linfopenia transitoria, en relación con un descenso de los linfocitos CD4+ y CD8+. Simultáneamente, puede objetivarse una trombopenia moderada sin significación clínica. A esta fase le sigue, 3-4 semanas después de la exposición, un periodo donde suele desarrollarse una linfocitosis constituida en ocasiones por linfocitos atípicos y que es debida a un aumento de los linfocitos CD8+, dando lugar a la inversión del cociente CD4+/CD8+. La velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva son parámetros que pueden aumentar en esta fase de la enfermedad.

Bioquímica hepática

Los valores de fosfatasa alcalina y transaminasas a menudo se encuentran elevados aunque no tienen significado clínico.

Parámetros virológicos e inmunológicos

La primoinfección sintomática por el VIH-1 se caracteriza por altos títulos virales, detectados por la concentración de antígeno p24 en el suero y las concentraciones virales en plasma y células mononucleares de sangre periférica (PBMC) (7) (figura 1). Los valores máximos de carga viral y antigenemia p24 se detectan entre 1-2 semanas tras el inicio de los síntomas y llegan a hacerse indetectables a las 2-4 semanas post-exposición. Coincidiendo con el descenso de la carga viral y antigenemia se observa una intensa respuesta de anticuerpos frente a las proteínas env (gp160) y gag (p24), entre 9 y 24 días tras el inicio de los síntomas (8). Los valores de la carga viral del VIH-1 en plasma y células mononucleares en sangre periférica pueden ser tan elevados como los que se alcanzan en la fase de SIDA. El descenso brusco en la antigenemia p24 y de la carga viral en la sangre periférica durante la primoinfección puede ser debido tanto a la respuesta inmune inicial por parte del huésped como al atrapamiento de los complejos antígeno-anticuerpo del VIH-1 en el tejido linfóide por las células dendríticas foliculares y al secuestro de los linfocitos CD4+ infectadas en los centros germinales del tejido linfóide. Se ha demostrado que la carga viral en el tejido linfático es significativamente más alta que en la sangre periférica en un paciente dado (entre 5 y 10 veces) y en estadios precoces de la infección es comparable con los niveles en circulación periférica de pacientes en fases avanzadas de la enfermedad. Esto sugiere que muy pronto en el curso de la infección VIH-1, cuando la carga viral en las células mononucleares de la sangre periférica es baja, los órganos linfoides pueden ser el principal reservorio para el VIH-1.

Desde el punto de vista inmunológico, durante la infección aguda se observa una activación del sistema inmune que se refleja en una elevación de las concentraciones séricas de neopterina, secretada a partir de los macrófagos, beta-2-microglobulina, un componente del complejo de histocompatibilidad clase I, interferón alfa, citocinas, receptores solubles para citocinas e inmunoglobulinas séricas. Esta activación de la respuesta inmune se caracteriza por la aparición de células T activadas en la circulación, coincidiendo con un rápido descenso de la carga viral en sangre periférica. Por otra parte, la respuesta proliferativa linfocítica frente a antígenos y mitógenos está muy disminuida en esta fase aguda de la infección VIH-1 (9).

El perfil inmunológico típico muestra una reducción inicial en el número total de linfocitos (CD4+ y CD8+) seguido de un aumento transitorio en los linfocitos CD8+ con inversión del cociente CD4+/CD8+. Los linfocitos CD8+ desempeñan un papel importante en el control de la replicación del VIH, mediante mecanismos de citotoxicidad directa e indirectos, como la producción de citocinas. Aunque algunos pacientes pueden recuperar el número de linfocitos CD4+ previos a la infección, lo habitual es una tendencia a seguir disminuyendo, de manera que la cifra de linfocitos CD4+ alcanzada al salir de la infección aguda es uno de los principales marcadores pronósticos de progresión a SIDA.

DIAGNÓSTICO

La detección de altos niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 ó del antígeno p24 en ausencia de anticuerpos frente al VIH-1 establece el diagnóstico de la infección aguda (periodo ventana). La detección de ARN viral (carga viral plasmática, CVP) es una técnica más sensible que la determinación de la antigenemia, estimándose que detecta la infección VIH-1 entre tres y cinco días antes que el antígeno p24 y entre una y tres semanas antes que los test serológicos habituales. La sensibilidad y la especificidad de la CVP del ARN del VIH-1 en plasma es del 100% y del 97% respectivamente, siendo la sensibilidad y especificidad de la antigenemia p24 en plasma del 89% y del 100%, respectivamente (10). La demostración de la seroconversión posterior mediante pruebas de ELISA y *Western blot* es esencial para confirmar el diagnóstico.

En pacientes con síntomas y signos compatibles con este síndrome y con riesgo de infección por el VIH-1 debe determinarse en una primera muestra de sangre tanto el ARN viral (BII) (o el antígeno p24 cuando no se disponga de éste) y un test ELISA VIH. Cuando ambos tests son negativos deben volver a repetirse entre dos y cuatro semanas tras la resolución de los síntomas.

FACTORES PRONÓSTICOS

Varios estudios han puesto de manifiesto la existencia de una serie de factores durante la infección aguda por el VIH-1 relacionados con una más rápida evolución a SIDA. Entre estos factores destacan: la primoinfección sintomática, la duración de los síntomas (más de dos semanas) (11), especialmente la fiebre (más de una semana) (12), niveles muy elevados de carga viral (superiores a 100.000 copias/ml ó a 10.000 copias/ml al salir

de la infección) y niveles bajos de linfocitos CD4+. Otros factores que se han asociado a una más rápida evolución de la enfermedad durante esta fase son: la presencia de síntomas o signos neurológicos, la infección a partir de un caso índice en estadio avanzado, la infección por cepas formadoras de sincitio y la antigenemia persistente (9).

TRATAMIENTO

En el momento actual todavía son escasos los ensayos clínicos sobre el tratamiento de la infección aguda por el VIH-1, por lo que la información de la que disponemos es limitada. Además estos ensayos tienen una serie de limitaciones como son el escaso tamaño de las muestras, una duración breve del seguimiento y el empleo de regímenes terapéuticos con una actividad antirretroviral subóptima según los patrones actuales. Datos preliminares sugieren que el tratamiento de la primoinfección por el VIH con terapia combinada tiene un efecto beneficioso sobre los marcadores inmunológicos y virológicos a corto y medio plazo (13-17), existiendo menos información sobre el beneficio clínico del mismo. El tratamiento antirretroviral en esta fase de la infección tiene como fin lograr la supresión de la replicación viral, con objeto de intentar recuperar y preservar el sistema inmunitario. Por otra parte, la supresión de la replicación viral conlleva una posible reducción de la tasa de mutaciones virales, una reducción de la gravedad de la enfermedad aguda y una posible disminución de la capacidad de contagio durante esta fase. Frente a estas ventajas teóricas existen una serie de riesgos asociados a un tratamiento precoz y prolongado como son la toxicidad farmacológica, la disminución de la calidad de vida por el elevado número de dosificaciones y el potencial desarrollo de resistencias en caso de no alcanzarse una completa supresión de la replicación viral o de no mantenerse una adecuada adherencia, lo que limitaría futuras opciones terapéuticas. Por todo ello, el TAR en la infección aguda es muy controvertido, no existiendo actualmente recomendaciones firmes respecto al mismo (18,19), debiendo ser una decisión consensuada entre el médico y paciente una vez conocidas las ventajas e inconvenientes del mismo.

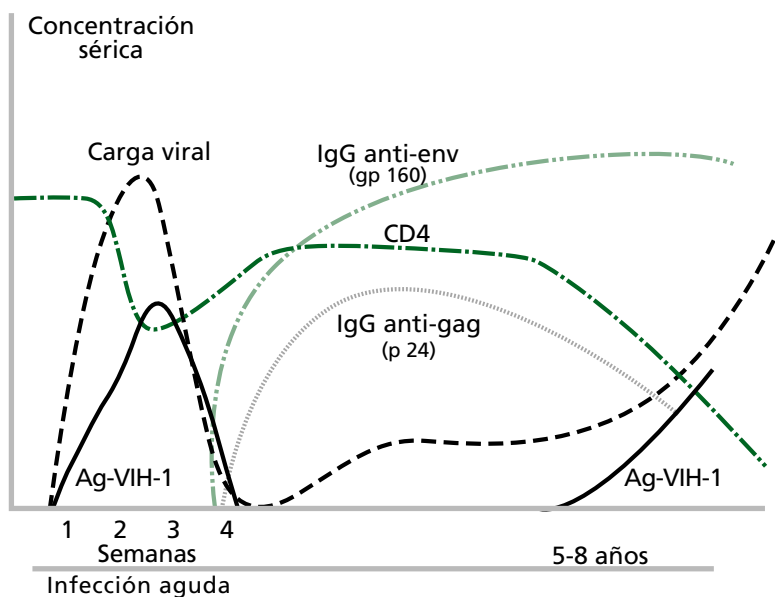
Con respecto a los regímenes terapéuticos recomendados si se decide iniciar tratamiento en esta fase, teniendo en cuenta que el objetivo primordial es conseguir una supresión lo más potente posible de la replicación viral (AIII), hoy en día se recomiendan las mismas pautas de tratamiento utilizadas cuando se inicia el tratamiento de la infección crónica. Hasta el momento actual las pautas utilizadas, aunque han conseguido suprimir la replicación viral de manera profunda y prolongada, sin embargo, no han conseguido la erradicación del ADN proviral en el tejido linfoide. Se desconoce cuál debe ser la duración óptima del tratamiento antirretroviral cuando éste se inicia en la fase aguda, aunque muchos especialistas recomiendan que ésta sea indefinida ya que se ha demostrado que la viremia reaparece o aumenta cuando se interrumpe el tratamiento (CII). Actualmente se están evaluando otras estrategias terapéuticas como las basadas en la administración de TAR junto a vacunas terapéuticas o las interrupciones estructuradas del tratamiento con el objeto de inducir el control inmune frente al VIH a largo plazo (20,21). El escaso número de pacientes incluidos en estos estudios no permiten por ahora hacer recomendaciones basadas en estos regímenes.

Tabla 1. **Signos y síntomas asociados a la primoinfección VIH-1**

Signos y síntomas	Frecuencia (%)
Fiebre	96
Adenopatías	74
Faringitis	70
Exantema	70
Mialgia, artralgia	54
Trombocitopenia	45
Leucopenia	38
Diarrea	32
Cefalea	32
Náuseas, vómitos	27
Niveles elevados de enzimas hepáticas	21
Hepatoesplenomegalia	14
Candidiasis oral	12
Neuropatía	6
Encefalopatía	6

Modificado de Niu MT, Stein DS and Schnittman SM (6)

Figura 1. **Evolución de los parámetros inmuno-virológicos tras la primoinfección**



Bibliografía

1. Editorial. Needlestick transmission of HTLV-III from a patient infected in Africa. *Lancet* 1984; 1:1376-7.
2. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339:33-9.
3. Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection. *Lancet* 1985; 1:539-42.
4. Kinloch-de Loes S, de Saussure P, Saurat JH, Stalder H, Hirschel B, Perrin LH. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis* 1993; 17:59-65.
5. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the Acute Clinical Illness Associated With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Ach Inter Med* 1988;148: 954-9.
6. Niu MT, Stein DS, Schnitman SM. Primary Human Immunodeficiency virus type 1 infection: Review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993; 168:1490-501.
7. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho D. Transient high levels of viremia en patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324:961-4.
8. Clark SJ, Saag MS, Don Decker W, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991: 324:954-60.
9. Carr A, Cooper DA. Primary HIV Infection. In: Sande MA, Volberding The Medical . Management of AIDS. Philadelphia: Saunders Company: 1997. p. 89-106.
10. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 2001; 134:25-9.
11. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *Br Med J* 1989; 299:154-7.
12. Veugelers PJ, Kaldor JM, Strathdee SA, et al. Incidence and prognostic significance of symptomatic primary human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1997; 176:112-7.
13. Markowitz M, Vesanen M, Tenner-Racz K, et al. The Effect of Commencing Combination Antiretroviral Therapy Soon after Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection on Viral Replication and Antiviral Immune Responses. *J Infect Dis* 1999; 179:527-37.
14. Zaunders JJ, Cunningham PH, Kelleher AD, et al. Potent Antiretroviral Therapy of Primary Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection: Partial Normalization of T Lymphocyte Subsets and Limited Reduction of HIV-1 DNA Despite Clearance of Plasma Viremia. *J Infect Dis* 1999; 180:320-29.
15. Lafeuillade A, Poggi C, Tamalet C, et al. Effects of combination of zidovudine, didanosine and lamivudine on primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect dis* 1997; 175:1051-5.
16. Malhotra U, Berrey MM, Huang Y, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on T-cell immunity in acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000; 181:121-31.
17. Lillo FB, Ciuffreda D, Veglia F, et al. Viral load and burden modification following early anti-retroviral therapy of primary HIV-1 infection. *AIDS* 1999; 13:791-6.

18. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:244-303.
19. Dybul M, Fauci AS, Barlett JG, Kaplan JE, Pau AK. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med* 2002; 137 (Supl) :381-433.
20. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*. 2000; 407:523-26.
21. Lori F, Lisziewicz J. Structured treatment interruptions for the management of HIV infection. *JAMA* 2001;286:2981-7.