

# Superinfección por VIH: ¿un nuevo obstáculo en la lucha contra el sida?

SANDRA TORRADES

Bióloga.



Un caso raro de «superinfección» con una segunda cepa del virus del sida puso en evidencia que la inmunidad que se genera por la infección natural no es tan grande como se creía. Aun así, este descubrimiento no compromete el desarrollo de una vacuna eficaz. El presente trabajo aborda este caso y las expectativas terapéuticas futuras.

El sida es una pandemia que supone uno de los mayores problemas sanitarios de los países desarrollados y que amenaza a la supervivencia de los países en vías de desarrollo.

Desde que en 1981 se comunicaron los primeros casos de sida (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida) se han destinado numerosos recursos en la investigación básica y clínica de esta enfermedad. Durante estos últimos 20 años el nivel de conocimiento sobre el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) ha sido extraordinario.

Investigadores del Instituto Pasteur de París aislaron el VIH, al cabo de dos años de que el Centro para el control de Enfermedades de Atlanta, mediante un eficaz sistema de vigilancia epidemiológico, diera la alarma.

Entre los años 1984 y 1986 se caracterizaron los genes del virus

mediante técnicas moleculares de secuenciación.

Seis años después de su descubrimiento, en 1986, ya teníamos el primer fármaco antiretroviral, un inhibidor de la transcriptasa inversa (enzima que transcribe el ARN en ADN), la azidotimidina.

En el mismo año se consiguió, por primera vez, conocer las concentraciones del virus en sangre, es decir, la «carga viral» del paciente. Esto suponía conocer un parámetro esencial para definir el pronóstico y evaluar la respuesta al tratamiento de forma individualizada.

En 1988 aparecieron nuevas familias de fármacos, como los inhibidores de la proteasa (enzima que participa en la formación estructural de las proteínas) que atacan al virus al final del ciclo replicativo y los análogos no nucleosídeos de la trans-

criptasa inversa, que atacan al virus al principio de su ciclo replicativo.

Entre 1996 y 2000 se caracterizaron los correceptores virales y los mecanismos de transmisión del VIH a escala sistémica y celular, definiendo el ciclo biológico del VIH *in vivo*.

Sin embargo, por ahora, aún no somos capaces de curar esta enfermedad y parece que aún queda un largo camino para recorrer. No en vano, la superinfección por VIH descrita por Walker et al (un paciente seropositivo que volvió a infectarse por una cepa distinta del sida) añade nuevos enigmas.

Aunque se habían descrito algunos posibles casos anteriormente, parecía que éste ponía en un compromiso algunos tratamientos actuales y el desarrollo de las posibles vacunas estudiadas.

Aun así, el hallazgo parece que no fue tan comprometedor, pero sí que sirvió de lección para aprender cómo reacciona el sistema inmunológico frente al VIH en determinadas situaciones.

Los investigadores, una vez concluido el estudio, aseguraron que el desarrollo de una vacuna preventiva eficaz no se veía comprometido por los nuevos descubrimientos, pero que indicaba que la inmunidad protectora cruzada que se genera por la infección natural no es tan grande como se creía.

### Protección ante nuevas cepas

El caso descrito por el Dr. Walker era sobre un paciente infectado por el VIH que participaba en un ensayo clínico en el que se experimentaba una drogoterapia antirretroviral experimental conocida como interrupción supervisada del tratamiento (STI, *supervised treatment interruption*). Se trataba de un ensayo clínico con el objetivo de mejorar la inmunorrespuesta contra el VIH en pacientes con infección aguda. Según el protocolo, se interrumpe el tratamiento antirretroviral temporalmente para permitir que el propio sistema inmunitario del paciente se active y ayude a combatir la infección; se controla la concentración de virus presente en sangre y, en cuanto se eleva significativamente, se reinstaura la farmacoterapia.

El paciente descrito en el artículo fue tratado con fármacos antirretrovirales justo después de ser infectado por el VIH; esta primera terapia le permitió mantener la concentración de VIH en sangre controlada. Posteriormente, se le aplicó la terapia con interrupción supervisada (STI).

Se interrumpió el tratamiento y se restableció cuando ya no podía controlar por sí solo las concentraciones de VIH en sangre.

La interrupción del tratamiento, de acuerdo con el protocolo, se repitió un par de veces más con un total de tres períodos sin tratamiento. Durante los dos primeros períodos, el sistema inmunitario del paciente fue capaz de controlar la replicación del virus por unos pocos meses. Esto contrastaba con la aplicación de este

tratamiento con pacientes que empezaban a ser tratados con fármacos antirretrovirales cuando la infección ya era aguda y que, tras un par de semanas de interrupción del tratamiento, las concentraciones del virus se incrementaban provocando una especie de efecto adverso.

El control viral durante la interrupción temporal del tratamiento se piensa que es debido al incremento de la respuesta de los linfocitos T del sistema inmunitario ante el VIH. En este proceso intervienen tanto los linfocitos T-Killer (o CD8+T, que se caracterizan por expresar en su superficie los antígenos conocidos como CD8) como los linfocitos T-helper (o CD4+T, que expresan en su superficie los antígenos CD4).

Los CD8+T del paciente estudiado daban una excelente respuesta ante el VIH. Y además, de forma inusual, sus CD4+T eran capaces de proliferar notablemente cuando se exponían al VIH *in vitro*.

Entonces, ¿cuál es la mala noticia? La cosa empezó a empeorar en el tercer período de interrupción del tratamiento.

Las concentraciones de virus en sangre del paciente se incrementaron drásticamente, originando un efecto secundario más marcado que en los dos primeros períodos. Y por otro lado, la respuesta de los CD4+T se deterioró. Con posteriores investigaciones se descubrió que una nueva variante del virus había emergido al final del segundo período libre de tratamiento. ¿Se trataba de una nueva variante del virus del sida distinta a la infección original?

En un primer momento, los investigadores creyeron que el aumento repentino de las concentraciones de VIH en sangre era debido a que el virus desarrollaba lentamente una nueva variante que era capaz de escapar a la inmunorresistencia del paciente. Por ello, investigaron las causas de estos rebrotes repentinos pensando que la respuesta podría ayudar a entender cómo persiste la infección del VIH. Pero cuando analizaron la respuesta de los CD8+T los análisis indicaron que ésta no respondía a la infección tal como se esperaba. Esto abrió la posibilidad de que una nueva variante del VIH hubiera infectado al pa-

ciente. Finalmente, los estudios moleculares del VIH confirmaron la existencia de dos cepas distintas y los investigadores demostraron que aunque el propio sistema inmunitario del paciente tenía una inmunorreactividad cruzada frente a esta nueva cepa, esto no era suficiente para controlar la infección secundaria.

Los autores estudiaron detalladamente 16 regiones (epítomos) del VIH-1 que eran reconocidas por los CD8+T y encontraron siete regiones distintas que las células T del paciente no pudieron reconocer, aunque sí que reconocieron las 9 restantes. Posteriormente, para confirmar estos datos analizaron la secuencia de este segundo virus y se confirmó que se trataba de otra cepa. Efectivamente, el paciente reportó que había tenido relaciones sexuales con otra persona infectada y que después de ello había tenido repentinas fiebres. De esta forma, se puso en evidencia el caso de la superinfección. Con todo, existe la posibilidad de que se tratara de una infección por un segundo virus que se había mantenido latente en los nódulos linfáticos. Aunque lo usual es que inicialmente los hombres sean infectados únicamente por una sola cepa. Entonces, ¿por qué la superinfección fue noticia? ¿Es realmente preocupante?

Existen numerosos estudios que demuestran el importante papel que desempeñan las células inmunológicas CD8+T en el control de la enfermedad a largo plazo.

En un principio, el hecho de que este paciente tuviera alterado el funcionamiento de los linfocitos CD8+T cuestionaba el desarrollo de las vacunas preventivas que se basan en la estimulación del sistema inmunitario mediante estos linfocitos. Pero esto no es necesariamente tan preocupante como se planteó en un principio.

Por un lado, los casos de superinfección no son comunes.

En la mayoría de los casos los pacientes infectados no acostumbra reinfectarse por una cepa distinta. Y por otro lado, estudios en otros primates, sugieren que la superinfección es un caso raro. Por ejemplo, en estudios con macacos infectados con una determinada cepa atenuada se induce una alta respuesta inmunológica que les hace resistentes a la infección por otras cepas virulentas.

Además, los investigadores insisten en que la inmunorreactividad generada por una persona sana respecto a una vacuna de VIH, es muy diferente a la creada por un paciente afectado por el sida. Es importante tener en cuenta que los pacientes infectados por VIH tienen el sistema inmunitario bastante dañado, sobre todo si se trata de un paciente que presenta la infección desde hace tiempo.

En estadios primarios de la infección por VIH se puede ver un debilitamiento de la respuesta de los CD4+T. Esto es importante puesto que los linfocitos CD4+T son los primeros a enfrentarse al VIH y además parece que tienen un importante rol en la actividad de los CD8+T.

Es importante tener en cuenta que los CD8+T del paciente superinfectado fueron capaces de reconocer la mitad de los antígenos de la nueva cepa, aunque fracasaron contra la superinfección.

### Expectativas futuras

A pesar de que en un principio los resultados de este caso de superinfección parecían que podían comprometer las futuras estrategias en el desarrollo de la vacuna para combatir el sida, los investigadores advirtieron que la inmunidad de un paciente infectado puede ser muy distinta a la inmunidad inducida por una vacuna antes de que el paciente entre en contacto con el virus.

Lo que sugirió principalmente el estudio fue la idea de que la inmunidad protectora cruzada que se genera por infección natural no es tan grande como se pensaba.

A pesar de que existían informes anteriores de superinfección en distintas regiones del mundo, la superinfección descrita por Walker et al era producida por dos cepas del VIH norteamericanas relativamente cercanas.

Este hecho suponía una advertencia especial: la importancia de alcanzar una amplia inmunorreactividad cruzada y conseguir respuestas inmunitarias para tantos virus como sea posible.

La aparición de distintos casos de superinfección documentados pone en evidencia que ninguna va-

cuna contra el VIH puede ser totalmente eficaz por las distintas cepas del virus. Sin embargo, en el caso de pacientes infectados, una inmunidad parcialmente eficaz puede disminuir la carga viral y lograr una mejoría.

Así pues, parece que una de las alternativas será el desarrollo no de una única vacuna sino, como el caso de la gripe, el desarrollo de distintas vacunas, puesto que continuamente emergen nuevas cepas del virus.

En definitiva, este tipo de casos afortunadamente no se dan con excesiva prevalencia, pero ayudan a comprender los mecanismos que utiliza el propio sistema inmunitario y a encontrar nuevas estrategias terapéuticas más eficaces.

Lo que sugirió  
principalmente el estudio  
fue la idea de que la  
inmunidad protectora  
cruzada que se genera por  
infección natural no es tan  
grande como se pensaba

### Nuevas estrategias terapéuticas

Los expertos dicen que la patogenia del virus del sida se debe entender y estudiar desde dos puntos de vista.

Por un lado, conocer cómo el virus interacciona con la célula diana, es decir, conocer el ciclo biológico viral es clave para comprender los mecanismos mediante los cuales el VIH infecta la célula diana e interactúa con los linfocitos CD4+T. Por otro lado, es importante conocer cómo los billones de virus se enfrentan al sistema inmunitario para evitar la infección, es decir, debemos conocer los mecanismos que tiene el virus para destruir la célula diana y, por último, debemos conocer las distintas barreras defensivas que utiliza el sistema inmunitario frente a este virus.

Es clave conocer por qué el virus puede escapar de los mecanismos inmunitarios o por qué el sistema

inmunitario no es capaz de controlar la replicación viral del virus.

La idea es conocer los «defectos» del sistema inmunitario y potenciar su función mediante vacunas o tratamientos inmunoestimuladores.

Además de la complejidad de la interacción virus-hospedador, a estos dos niveles se deben sumar las modificaciones del curso de la enfermedad debido a las distintas intervenciones terapéuticas, como el caso de la superinfección.

El Dr. J. Alcamí, director del Laboratorio de Inmunopatología del Sida del Instituto de Salud Carlos III (Madrid), subraya que los hitos que se debe plantear la comunidad científica deben ser los siguientes:

- Caracterizar de forma más precisa los mecanismos de transmisión y propagación viral.
- Conocer mejor los mecanismos moleculares responsables de la latencia y la reactivación del VIH.
- Mejorar el conocimiento de los mecanismos de destrucción de los linfocitos CD4+T por el VIH.
- Comprender los mecanismos de toxicidad de la medicación antirretroviral y su tratamiento.
- Obtener nuevos tratamientos más potentes, menos tóxicos y capaces de contener de forma indefinida la replicación viral.
- Finalmente, obtener la esperada vacuna.

Aparte de los desafíos científicos, los expertos destacan la importancia de hacer llegar estos conocimientos y los tratamientos a todos los pacientes infectados.

Hoy por hoy, el sida sigue siendo una enfermedad incurable y sólo el 5% de los pacientes infectados tienen acceso a un tratamiento adecuado. □

### Bibliografía general

- Alcamí J. Virología y patogénesis del VIH [consultado 27/05/2003]. Disponible en: [http://www.imim.es/quark/num24/Imim\\_Q24\\_024015.htm](http://www.imim.es/quark/num24/Imim_Q24_024015.htm)
- Altfeld M y Walker BD. HIV-1 superinfection despite broad CD8+T-cell response containing replication of the primary virus. *Nature* 2002;420: 434-9.
- McMichael AJ, Rowland-Jones SL. HIV: Bad news for stop-start therapy? *Nature* 2002;420:371-3.