

# Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección aguda por el VIH-1

José M. Miró<sup>a</sup>, Omar Sued<sup>a</sup>, Montserrat Plana<sup>b</sup>, Tomás Pumarola<sup>c</sup> y Teresa Gallart<sup>b</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Enfermedades Infecciosas, <sup>b</sup>Inmunología y <sup>c</sup>Microbiología. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. España.

**Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada día se infectan en el mundo unas 14.000 personas. Sin embargo, en pocos casos el diagnóstico se realizará durante la fase aguda de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La infección aguda por el VIH es el período comprendido entre la entrada del VIH en el organismo y la seroconversión completa, definida por una prueba de *Western blot* positiva. Este período dura aproximadamente 30 días y la mayoría de veces (40-90%) se acompaña de manifestaciones clínicas banales (fiebre, exantema, faringitis, úlceras en mucosas entre otras), de 2 semanas de duración, que se pueden confundir con otros procesos infecciosos comunitarios, entre ellos la mononucleosis infecciosa. El diagnóstico microbiológico se realiza por la ausencia de anticuerpos en plasma (prueba de análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas [ELISA] negativa) y la presencia de una carga viral (CV) del VIH en plasma positiva (> 10.000 copias/ml). El diagnóstico de la infección aguda por el VIH es muy importante por varias razones: a) epidemiológicas, es el período con las mayores tasas de transmisión de la infección por el VIH y permite conocer el patrón de crecimiento de la epidemia y la tasa de transmisión de cepas resistentes a los antirretrovirales, que en España es del 10%; b) inmunopatológico, ya que es una oportunidad única para estudiar los mecanismos virológicos, inmunológicos, y genéticos implicados en la transmisión y patogenia de esta enfermedad; y c) terapéutico, ya que el inicio del tratamiento antirretroviral en esta fase podría modificar la historia natural de esta infección. Sin embargo, este es un tema controvertido y en la actualidad la mayoría de comités de expertos sólo recomiendan el tratamiento si se pueden incluir los pacientes en ensayos clínicos o si las manifestaciones clínicas son graves o duraderas.**

**Palabras clave:** Infección aguda. VIH. Tratamiento antirretroviral.

Advances in the diagnosis and treatment of acute human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection

According to the WHO there are about 14,000 new HIV infections a day. However, in a few cases the diagnosis will be made in the acute phase of the disease. Acute HIV infection is the period between infection with the virus and complete seroconversion, defined by a positive Western blot test. This period lasts approximately 30 days and most patients (40-90%) have mild clinical manifestations (fever, rash, pharyngitis, mucosal ulcers, among others) for 2 weeks which, because they are nonspecific, can be confused with other community-acquired infections. Microbiological diagnosis is based on the absence of serum antibodies (negative ELISA test) together with a positive HIV viral load in plasma (> 10,000 copies/ml). Diagnosis of acute HIV infection is important for several reasons: firstly, from the epidemiological point of view, this is the period with the highest rates of HIV transmission and identification of new HIV infections reveals the growth of the epidemic and the transmission rates of resistant HIV strains, which in Spain is about 10%; secondly, from the immunopathological point of view, this period provides a unique opportunity to study the virological, immunological and genetic mechanisms that play a role in the transmission and pathogenesis of this disease; and thirdly, therapeutically, starting antiretroviral therapy during this phase could alter the natural history of the disease. However, this is a controversial issue and currently most guidelines recommend treatment only if these patients can be included in clinical trials or if they show lasting or severe clinical manifestations.

**Key words:** Acute infection. HIV. Antiretroviral treatment.

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el número total de pacientes afectados por la epidemia de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida en el mundo a finales del año 2003 ascienden a 45 millones de casos. En el último año se diagnosticaron 5 millones de nuevas infecciones y 3 millones de personas fallecieron por sida<sup>1</sup>. Esto significa que cada día se infectan aproximada-

Correspondencia: Dr. J.M. Miró.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jmmiro@ub.edu

Manuscrito recibido el 18-10-2004; aceptado el 20-10-2004.

El Dr. J.M. Miró recibió una beca de investigación del "Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)" de Barcelona.

mente unas 14.000 personas. Si se tienen en cuenta que la mayoría de estas nuevas infecciones ocurren en países con pocos recursos económicos y que la OMS estima que sólo unas 35.000 nuevas infecciones ocurren al año en los países de la Unión Europea, se puede calcular que diariamente hay unos 10 nuevos casos de infección por VIH en España. Sin embargo, en pocos casos el diagnóstico se realizará durante la fase aguda de la infección por el VIH.

Se define como infección aguda por el VIH al período transcurrido desde el ingreso del virus en el organismo hasta la seroconversión completa, definida por una prueba de *Western blot* positiva. Este período tiene una duración aproximada de 30 días, en la mayoría de las veces se acompaña de manifestaciones clínicas y cursa con niveles muy elevados de viremia, instaurándose la respuesta inmunitaria celular específica de VIH transitoria con la consiguiente reducción de la viremia. Después de 4-6 meses y en función de una combinación de factores del huésped y del virus se alcanzará una fase de equilibrio (*set point* virológico) para cada individuo que originará el inicio de la fase crónica de la infección por el VIH. El período comprendido entre la infección aguda por el VIH y la infección crónica se denomina infección reciente por el VIH (entre los 30 y 180 días).

Por diversas razones que se comentarán más adelante, pocos pacientes son diagnosticados durante la infección aguda por el VIH. Sin embargo, el diagnóstico de la infección por VIH en esta fase es muy importante por motivos epidemiológicos, inmunopatológicos y terapéuticos.

1. Desde el punto de vista epidemiológico es importante por varias razones: a) representa el período de la infección por VIH con mayores tasas de transmisión de la infección<sup>2</sup>. Entre el 30 y el 50% de las nuevas infecciones están directamente relacionadas a una fuente con una infección aguda por el VIH<sup>3,4</sup>. Los valores muy altos de carga viral (CV), junto a la falta de uso de métodos de barrera adecuados por el desconocimiento del diagnóstico permite explicar un riesgo de transmisión que se ha calculado en 500 veces superior al de la fase crónica<sup>5</sup>; b) es útil para calcular el patrón de crecimiento de la infección por el VIH en cada área geográfica, lo que permite tomar medidas específicas para optimizar la distribución de los recursos destinados a prevención en los sectores más expuestos<sup>6</sup>, y c) finalmente, permite conocer la tasa de transmisión de cepas resistentes a los antorretrovirales, lo que puede ser muy útil a nivel colectivo (formular recomendaciones de tratamiento antirretroviral [TAR]) e individual (administrar el TAR más adecuado al paciente)<sup>7</sup>.

2. Desde el punto de vista inmunopatológico es una oportunidad única para estudiar los mecanismos inmunológicos, virológicos y genéticos implicados en la transmisión y patogenia de la infección por el VIH y en las interacciones iniciales entre el sistema inmunitario y el virus que determinarán la evolución posterior del individuo<sup>8</sup>. Esta información es muy importante para desarrollar nuevos enfoques preventivos o terapéuticos más efectivos.

3. Desde el punto de vista terapéutico, ya que el diagnóstico precoz de la infección aguda por el VIH puede permitir instaurar un TAR adecuado que, por un lado, puede acortar la duración de la enfermedad sintomática en los casos graves, generalmente asociada a una viremia muy elevada<sup>9</sup> y, por otro, puede evitar el daño del sistema in-

munitario o lograr la reconstitución de éste y cambiar la historia natural de esta infección<sup>10</sup>.

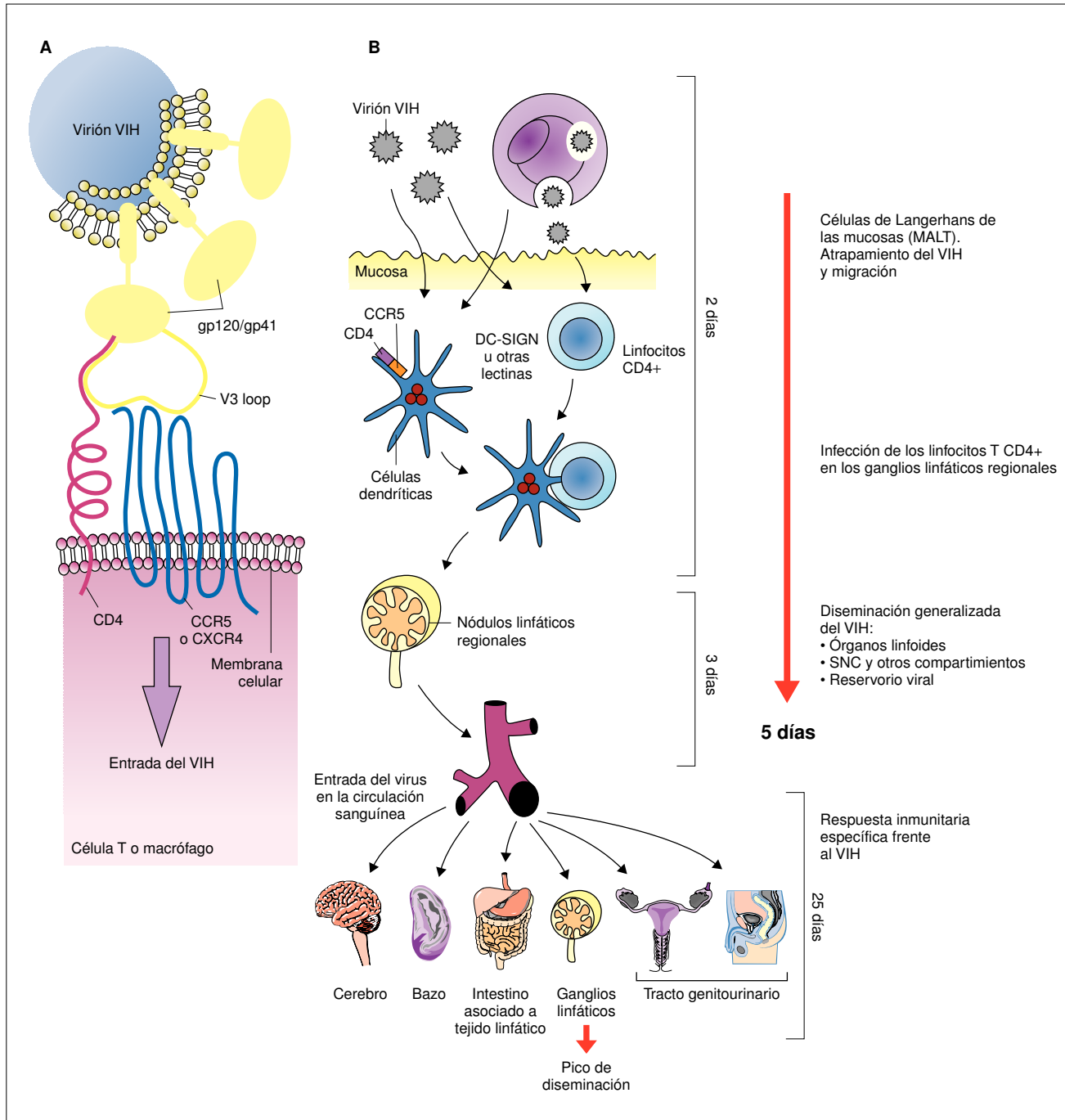
## Inmunopatología

En este apartado se resumen los cambios que acontecen en el sistema inmunitario y el virus en las primeras semanas de la infección por el VIH y que se revisan con detalle en varias publicaciones recientes<sup>11-13</sup>.

### Transmisión del VIH y fases iniciales de la infección (fig. 1)

En todo el mundo, la vía más común de transmisión del VIH es la sexual. La probabilidad de transmisión en un único encuentro sexual es muy baja (0,001%) y está relacionada proporcionalmente con el valor de CV en plasma, y resulta infrecuente con valores de CV < 1.500 copias/ml<sup>11</sup>. Otros factores implicados en el riesgo de transmisión son la ausencia de circuncisión, la presencia de inflamación del epitelio vaginal (enfermedades de transmisión sexual [ETS], uso de nonoxinol-9, vaginosis bacteriana) y la ectopia cervical<sup>14-16</sup>.

El virus que se transmite en la infección aguda por el VIH por lo general se corresponde a las poblaciones macrofagotrópicas. Estas cepas requieren para la infección de los linfocitos CD4 la presencia del correceptor CCR5, por lo que se denominan cepas R5 o también cepas no productoras de sincitio. En contraposición, las cepas que aparecen en estadios avanzados de la infección requieren la expresión del cofactor CXCR4, por lo que se denominan cepas X4, linfotrópicas o productoras de sincitio<sup>17</sup>. El virus atraviesa el epitelio dañado e infecta a las células de Langerhans y a las células dendríticas que se encuentran en el epitelio estratificado de la mucosa y submucosa vaginal, respectivamente. Estas células son presentadoras de antígeno y expresan en su superficie DC-SIGN, una lectina a la que se adhiere el virus y que es responsable de que el VIH sea transportado al tejido linfático por la migración de las células presentadoras de antígeno. Por otra parte, estas células y los linfocitos CD4 expresan CCR5, pero no CXCR4, ya que la elevada presencia de la quimiocina SDF-1, ligando natural del CXCR4, en las mucosas y el tejido linfático hace que este correceptor esté regulado de forma negativa y no se exprese, lo que explica la elevada susceptibilidad a la infección por cepas R5 en la infección aguda por el VIH. Experimentos realizados en animales demuestran que la infección de estas células ya es evidente a las 24-72 h de la infección<sup>18</sup>. En las 24-48 h siguientes las células dendríticas infectadas migran a los ganglios linfáticos regionales donde, en los centros germinales, activan e infectan gran cantidad de linfocitos CD4, amplificando en forma explosiva la infección y producción viral. La CV se expande de forma exponencial, se duplica cada 0,3 días durante las primeras 2-3 semanas de la infección, y se alcanza el pico más elevado en plasma, secreciones genitales y otros compartimentos a las 4 semanas de la infección<sup>13</sup>. Por lo tanto, en menos de una semana el virus se disemina por vía hematogena a todo el organismo (ganglios linfáticos, sistema nervioso central, sistema digestivo, gónadas) de forma que cuando el paciente presenta síntomas, el virus ya está en todos los órganos y el reservorio viral ya se ha establecido<sup>19</sup>. En esos momentos es



**Figura 1.** Transmisión de la infección por VIH y establecimiento de los reservorios. A) Interacciones entre las glucoproteínas de envoltura del VIH y la molécula CD4 y los correceptores CCR5 o CXCR4, fusión y entrada del VIH. B) Secuencia inicial de la infección por el VIH adquirida por vía sexual hasta la diseminación viral. (Tomada con autorización de Pilcher et al<sup>13</sup>.)

cuando se está iniciando la respuesta inmunitaria adaptativa o celular que tratará de contener la infección. El reservorio viral es el responsable de que este virus no se pueda erradicar.

### Dinámica viral y celular

Los linfocitos CD4 activados son la principal diana del VIH, a la vez que constituyen su principal fuente de producción. Cada día se generan entre  $10^9$  y  $10^{10}$  partículas

virales con una vida media de 6 h, que son las responsables de continuar el ciclo de infección de nuevos linfocitos. El balance entre la producción y muerte de estas células tiene como resultado el recuento de CD4 en estos pacientes<sup>20</sup>. Cada célula infectada produce 20 células hijas durante su ciclo vital, que es inferior a 24 h, por lo que cada día mueren entre 10 y 100 millones de linfocitos CD4. Este estado de inmuoactivación y recambio celular es muy importante en la infección aguda por el VIH<sup>21</sup>.

La disminución de los linfocitos CD4 se produce por diversos mecanismos, entre los que se incluyen un efecto citopático directo, la apoptosis inducida por proteínas virales (gp120, gp41), la lisis mediada por mecanismos inmunitarios por respuesta celular específica (respuesta CTL) o inespecífica (células asesinas naturales [NK]), por anticuerpos, por el bloqueo de su producción tímica o por su redistribución con un "atrapamiento" linfático. La pérdida de la capacidad del organismo de mantener la cifra de linfocitos CD4 dentro de los valores normales es la responsable de la inmunosupresión celular que permite el desarrollo de infecciones oportunistas y tumores y la manifestación del sida<sup>22</sup>.

## Respuesta inmunitaria

### Respuesta humoral: anticuerpos

Los anticuerpos se detectan en la sangre a las 4 semanas de la infección. Sin embargo, la mayoría de estos anticuerpos tienen escasa capacidad neutralizante y sólo son útiles para el diagnóstico serológico. Los anticuerpos neutralizantes suelen detectarse a partir de las 8 semanas de la infección, una vez que ya ha pasado el pico de viremia<sup>13</sup>, y aunque inicialmente ejercen una importante presión inmunológica frente al VIH, ésta no es duradera dada la aparición de escape virológico y la diversidad viral. Estudios en monos infectados por el virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV) a los que se les deplecionó de linfocitos B (productores de células plasmáticas y anticuerpos) demostraron que el descenso del pico inicial de CV es previo a la aparición de anticuerpos neutralizantes<sup>23</sup> y la infusión de gammaglobulina hiperinmune anti-VIH en pacientes infectados no ha demostrado tener un efecto beneficioso sostenido en la progresión de la enfermedad<sup>24</sup>. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que la administración de anticuerpos monoclonales neutralizantes contra el SIV, administrados a macacos, es capaz de evitar la infección y de disminuir la progresión de aquellos animales que se infectan tras la inoculación<sup>25,26</sup>, lo que ha abierto nuevamente el debate y la investigación en esta área.

### Respuesta celular

La respuesta celular frente al VIH está formada por la respuesta específica colaboradora por linfocitos T CD4 (necesaria tanto para una adecuada respuesta humoral como citotóxica específica), linfocitos T CD8 citotóxicos (células CTL) y NK. Este tipo de respuesta es más precoz e importante que la respuesta humoral en el control de la replicación viral, y su aparición se ha correlacionado con la disminución del pico inicial de CV durante la infección aguda por el VIH<sup>27</sup>. La respuesta citotóxica (CTL) ha sido la más extensamente estudiada y se ha relacionado desde hace tiempo en el control de la replicación viral. Esta afirmación surgió inicialmente de trabajos *in vitro* donde se demostró que los linfocitos CD8 específicos anti-VIH producen factores solubles que inhiben la replicación viral (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES, CAF) y lisan (granzimas, perforinas) las células infectadas<sup>28-30</sup>. Estudios con monos infectados con SIV demostraron que la depleción de CD8 impide a los animales controlar el pico inicial de viremia, acelerando la progresión a sida<sup>31</sup> y que la estimulación de estas respuestas por vacunas logra disminuir la CV y retrasar la enfermedad<sup>32</sup>. Niveles altos de este tipo de res-

puesta se han observado en los pacientes que no progresan a largo plazo (NPLP)<sup>33</sup>. El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) codifica las moléculas de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) que se expresan en las células presentadoras de antígeno y que se unen a fragmentos de proteínas virales para presentarlas a las células efectoras a través de los cañones HLA-1 (CTL entre otras células) y HLA-2 (sólo los linfocitos CD4) con el fin de iniciar la respuesta inmunitaria. Se han identificado determinados alelos específicos que codifican moléculas HLA tipo 1 y que son predictores de un mejor control del virus (HLA-A2, HLA-B27, HLA-B57)<sup>34</sup>, mientras que otros se han asociado con un peor pronóstico (HLA-B35Px)<sup>35</sup>. Hasta el 85% de los pacientes no progresores a largo plazo (pacientes que mantienen viremias bajas y estabilidad clínica durante varios años) o NPLP presentan el HLA-B57<sup>36</sup>. Sin embargo, durante la evolución de la infección la mayoría de los pacientes pierden el control de la replicación viral debido al escape inmune que la presión selectiva del sistema inmunitario provoca en el virus en fase de replicación, lo que le permite seleccionar mutaciones que le garanticen una mejor supervivencia. Se ha documentado escape viral, tanto con la respuesta humoral (evasión viral a los anticuerpos neutralizantes) como con la respuesta celular (escape al daño citotóxico de células infectadas)<sup>37,38</sup>.

La respuesta proliferativa específica mediada por los linfocitos CD4 es básica para organizar toda la respuesta específica de patógeno en el organismo. La respuesta proliferativa es crucial para mantener la respuesta citotóxica (CTL) adecuada<sup>13</sup>. Sin embargo, estas células son la diana de la infección por el VIH y durante la infección aguda por el VIH se origina una activación generalizada de éstas, incluyendo los linfocitos CD4 específicos frente al VIH, con su posterior destrucción.

### Reservorio

La latencia celular (provirus integrado sin una replicación activa) es una característica de todos los retrovirus. En el VIH, esta latencia se puede establecer en varios estadios, tanto antes como después de la integración en la célula infectada. Inicialmente se consideró a las células CD4 en reposo infectadas como el principal reservorio. Estas células, en pacientes en TAR y con la replicación suprimida, se estiman en 1-100 millones de células (1% de los linfocitos CD4) que pueden ser activadas dando lugar a la producción de virus que conservan su capacidad infectiva como se ha demostrado en estudios *in vitro*<sup>39</sup>.

Los linfocitos CD4 junto con los macrófagos y células de otros tejidos forman el reservorio viral, que es el principal obstáculo para la erradicación del virus con TAR<sup>40</sup>.

## Manifestaciones clínicas

En 1985, Cooper et al<sup>41</sup> publicaron la primera descripción de los síntomas atribuibles a la infección aguda por el VIH en 12 pacientes homosexuales que presentaron un cuadro compatible con una "mononucleosis infecciosa" (fiebre, faringitis y exantema) con serología negativa para el virus Epstein-Barr (VEB) y en los que se confirmó la infección por VIH. Desde entonces este síndrome se conoce como "síndrome retroviral agudo", "síndrome de serocon-

versión aguda”, “primoinfección por el VIH” o “infección aguda por el VIH”.

El período de incubación de la infección por el VIH varía entre una y 3 semanas (típicamente 14 días) y la duración del período sintomático es de 7-10 días, raramente más de 2 semanas. En diferentes estudios, la prevalencia de síntomas durante la infección aguda por el VIH varía entre el 40 y el 90%. En estudios prospectivos de pacientes expuestos con grupo control (p. ej., pacientes atendidos en centros de atención de enfermedades de transmisión sexual), la presencia de síntomas analizados en forma individual en el grupo de pacientes infectados fluctúa entre el 53 y el 88%, pero hasta el 50% de los pacientes sin infección refieren síntomas similares, lo que demuestra su inespecificidad. Algunos estudios han observado que los síntomas de la infección aguda por el VIH son menos frecuentes en los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).

El espectro clínico de la infección aguda por el VIH varía desde cuadros banales, que se atribuyen a una virosis inespecífica, hasta cuadros graves con afectación neurológica. Los síntomas más frecuentes incluyen fiebre, exantema, úlceras orales y/o genitales, linfadenopatías, astenia marcada, artromialgias y meningitis aséptica (tabla 1)<sup>12</sup>. Cuando se valora la gravedad de los síntomas, menos de la mitad de los pacientes consideran el cuadro suficientemente importante como para consultar a un médico. Algunos pacientes requieren ingreso hospitalario para su valoración y, en general, consultan por síntomas neurológicos o un síndrome febril prolongado.

La fiebre es el síntoma más frecuente (80-87% de los casos) y el primero en aparecer en todas las series. La duración es variable y oscila entre 3 días y 3 semanas. La temperatura suele ser muy elevada al inicio, descendiendo lentamente, y la febrícula puede persistir varios días. Por lo general se asocia a sudoración nocturna y astenia importante, que obliga a un reposo prolongado<sup>42</sup>.

El exantema suele aparecer en las 24-48 h posteriores al inicio de la fiebre, con una frecuencia que oscila entre el 21 y el 57% de los casos. Puede ser generalizado o afectar sólo a la cara y el tronco (fig. 2), tiene características de máculas papulosas o eritematosas y en ocasiones se presenta como urticaria, descamación de palmas y plantas o alopecia. Se describe con mucha menor frecuencia en razas no caucásicas<sup>43</sup>.

La afectación faríngea también se presenta con mayor frecuencia en las series de pacientes de raza blanca, en los que aparece hasta en el 60% de casos. Las lesiones más frecuentes son el dolor inespecífico, el edema, el enantema o las ulceraciones. Es poco frecuente el hallazgo de exudado<sup>44</sup>.

Con menos frecuencia se han comunicado linfadenopatías cervicales, axilares, occipitales o generalizadas, que en algunos casos pueden persistir durante varios meses, incluso años después de la seroconversión.

Las manifestaciones gastrointestinales son en su mayoría diarrea, náuseas o vómitos. También se ha comunicado dolor abdominal y casos de pancreatitis<sup>45</sup>.

Las manifestaciones neurológicas de la infección aguda por el VIH incluyen la meningitis viral, la meningoencefalitis, la mielitis, la neuropatía periférica y el síndrome de Guillain-Barré. Globalmente estos cuadros representan entre el 8 y el 12% de los pacientes y son la causa más frecuente de ingreso hospitalario. Se han documentado ca-

TABLA 1. Síntomas de la infección aguda por el VIH

Síntoma	Frecuencia (%)
Fiebre	53 a 87,5
Exantema	9 a 57,5
Úlceras orales	7,5 a 37
Artromialgias	24 a 54
Faringitis	15 a 44
Pérdida de peso	32
Astenia	68 a 72,5
Cefalea	54 a 55
Sudoración nocturna	50 a 51
Adenopatías	7 a 37,5

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

sos de depresión, parálisis facial, neuritis óptica, trastornos cognitivos o psicosis aguda.

Además, algunos pacientes pueden presentar de forma simultánea infecciones relacionadas con su conducta de riesgo e incluso infecciones de las categorías B o C del Center for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>12</sup>. En este sentido, hay que descartar en los pacientes que adquirieron la infección por vía sexual otras enfermedades de transmisión sexual (p. ej., sífilis) o en los ADVP las infec-

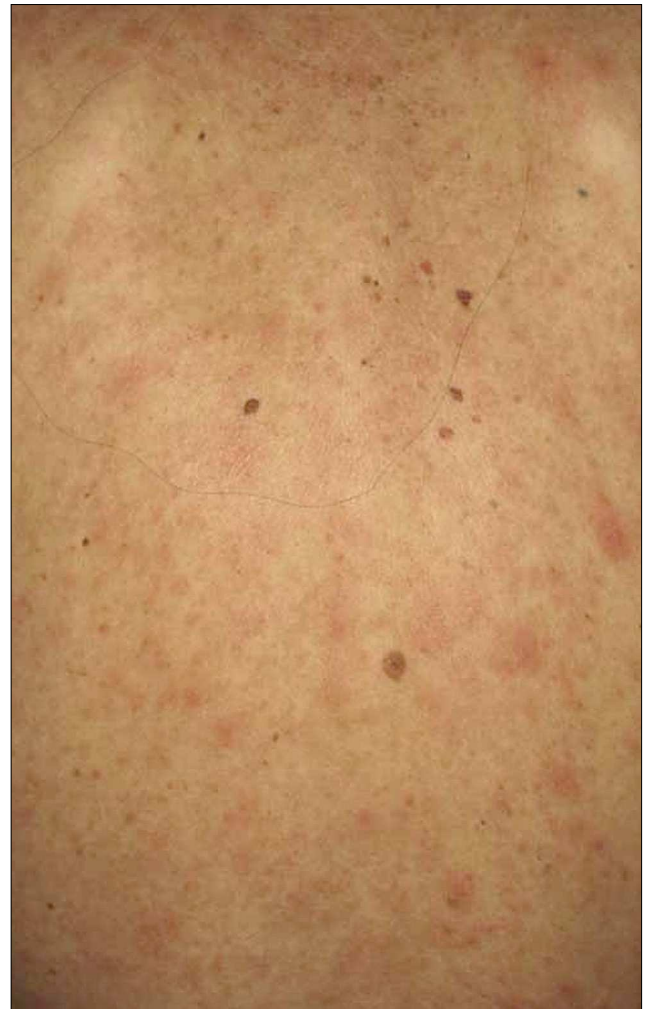


Figura 2. Exantema en la región dorsal del tronco de un paciente con infección aguda por el VIH.

ciones relacionadas con esta práctica (p. ej., endocarditis infecciosa). Con respecto a las infecciones relacionadas con el VIH, en general se trata de episodios de herpes simple o zóster, candidiasis oral o esofágica<sup>46,47</sup> pero también se han descrito casos de tuberculosis, de toxoplasmosis cerebral<sup>48</sup>, de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*<sup>49</sup> (antes *P. carinii*) o criptosporidiosis<sup>50</sup>. La mayoría de estos casos se observaron en pacientes con infección aguda por el VIH que tuvieron una disminución importante de los linfocitos CD4<sup>51</sup>.

### Especificidad de los síntomas

Es muy importante conocer que síntomas son los mejores predictores de una infección aguda por el VIH en los pacientes expuestos con el fin de sospechar rápidamente esta infección. En un estudio prospectivo se evaluaron los síntomas que presentaron 258 estudiantes universitarios que consultaron tras una exposición sexual de riesgo, 40 de ellos presentaron una infección aguda por el VIH confirmada. Analizados en forma individual, los síntomas más sensibles fueron la fiebre (80%) y la astenia (68%) mientras que los más específicos fueron la pérdida de peso de 2,5 kg (86%) y la presencia de úlceras orales (85%), pero la sensibilidad de estos dos últimos fue menor al 40%. La asociación de síntomas que fue más específica fue la combinación de "fiebre con exantema" (especificidad, 91%). Sin embargo, fue poco sensible (sensibilidad, 46%)<sup>52</sup>. En otro estudio realizado en mujeres de Kenia que consultaban por infecciones de transmisión sexual, la presencia de dos o más síntomas o signos (el estudio consideraba fiebre, vómitos, diarrea, astenia, linfadenopatías inguinales y *Candida* vaginal) se correlacionó con la infección aguda por el VIH con valores similares de sensibilidad (51%) y especificidad (83%)<sup>53</sup>.

La combinación de síntomas muy frecuentes pero poco específicos y la escasa sensibilidad de los que se relacionan con la infección aguda por el VIH hace que no pueda formularse una definición de caso con un valor predictivo positivo alto y obliga a mantener un alto nivel de sospecha, especialmente en pacientes seronegativos con una potencial exposición reciente al VIH.

### Relación entre síntomas y pronóstico de la enfermedad

Se ha sugerido que la presencia de una infección aguda por el VIH sintomática, un período de incubación corto antes del inicio de los síntomas o una duración larga de la fase sintomática (mayor de 15 días) se correlaciona con una progresión a sida más rápida de los pacientes<sup>54,55</sup>. La presencia de síntomas está fuertemente ligada al valor de la CV en plasma. En un trabajo se pudo comprobar que por cada síntoma que estaba presente (considerando fiebre, vómitos, cefalea, artralgia, mialgias, odinofagia, astenia, exantema o astenia) había un aumento de 0,4 log<sub>10</sub> de CV en plasma.

Por otra parte, un estudio en pacientes no tratados demostró que la reducción inicial de la viremia y el *set point* resultante fueron factores independientes de progresión a sida<sup>56</sup>. Así, la progresión a sida fue significativamente más rápida en los pacientes que tuvieron un aclaramiento inicial lento (< 0,63 log<sub>10</sub>/ml o < 4.260 copias/ml por mes) o en los que el nivel de viremia fue más elevado (> 4,4 log<sub>10</sub>/ml o > 25.000 copias/ml). Este estudio demuestra que la respuesta inmunitaria inicial tiene un papel importante en la historia natural de la infección por VIH y puede permitir identificar potenciales pacientes para recibir TAR.

El nivel de viremia plasmática depende tanto de factores virológicos (capacidad replicativa del virus) como del individuo (capacidad del sistema inmunitario del individuo de controlar la viremia sin tratamiento). La inmunidad celular de cada individuo está determinada por la posibilidad de responder a cada antígeno a través del MHC que codifica las moléculas HLA-1 y algunos alelos específicos HLA se han relacionado con mejor o peor pronóstico tal como se ha explicado previamente. También durante un episodio de infección aguda por el VIH se ha podido demostrar que un alelo determinado (HLA-B57) se correlaciona con una menor CV, menor frecuencia de síntomas y un mejor pronóstico a largo plazo<sup>57</sup>.

### Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Las anomalías más comunes de laboratorio incluyen alteraciones hematológicas y de las pruebas de función hepática<sup>12</sup>. Hasta el 90% de los pacientes presenta alguna alteración de las pruebas hematológicas<sup>58</sup>. La trombocitopenia es característica y se observa hasta en el 45% de los pacientes y se ha asociado a la presencia de anticuerpos antiplaquetas<sup>59</sup>. La linfopenia es común y en ocasiones se detecta la presencia de linfocitos activados o de monocitosis. Raramente se observa linfocitosis o neutrofilia<sup>60</sup>. El 20% de los pacientes presentan alteración de las pruebas de función hepática, en particular un aumento de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina. En estos casos debe descartarse una coinfección simultánea de virus hepatotropos<sup>61</sup>. Algunos pacientes con síntomas musculares pueden presentar aumento de las enzimas creatinincinasa (CK) y lacticodeshidrogenasa (LDH)<sup>62</sup>.

Desde el inicio de los síntomas de la infección aguda por el VIH se observa un descenso de los linfocitos CD4, que primero se debe a una redistribución hacia el compartimento linfático y posteriormente es consecuencia de su destrucción por apoptosis. De forma paralela se observa un aumento de los linfocitos CD8, a expensas del fenotipo memoria, con una inversión del cociente CD4/CD8<sup>63</sup>. Este proceso se acompaña de una activación del sistema inmunitario con un aumento de la fracción CD8/CD38<sup>64</sup>. Otros indicadores de activación del sistema inmunitario son el aumento de la  $\beta_2$ -microglobulina, la neopterin y los receptores solubles de interleucina 2 (IL-2), que se acompañan de un aumento del interferón gamma y de la IL-1B y de un descenso de IL-2<sup>65</sup>.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la infección aguda por el VIH es amplio y en la mayoría de casos deben descartarse otros procesos infecciosos<sup>12</sup>. El cuadro clínico de fiebre asociado a faringitis y adenopatías (clásico de la mononucleosis infecciosa) se observa sólo en el 15% de los pacientes con infección aguda por el VIH, por lo que la sospecha no debe limitarse a esta forma de presentación<sup>66</sup>. En estos pacientes, sin embargo, la frecuencia de pruebas falsamente positivas para VEB es excepcional, lo que hace relativamente fácil el diagnóstico diferencial entre ambas<sup>67</sup>. En el estudio efectuado en Estados Unidos en pacientes en los que se sospechó una mononucleosis infecciosa por el VEB y las pruebas son negativas, la prevalencia de infección aguda por el VIH fue de alrededor del 1%<sup>13</sup>.

Otras infecciones que deben incluirse en el diagnóstico diferencial son las ETS como la sífilis (en etapa de secun-

darismo) o la gonococia, las infecciones por citomegalovirus o los virus de la gripe, herpesvirus tipo 6, rubéola o parvovirus B19, la toxoplasmosis, las hepatitis virales en la fase anictérica, la faringitis estreptocócica, las borreliosis y algunas rickettsiosis. En ocasiones, una toxicodermia en el contexto del tratamiento antibiótico de otro proceso puede simular una infección aguda por el VIH. Ante estos casos el médico siempre debería preguntar al paciente si ha tenido algún episodio de exposición sexual en el último mes, sobre todo con parejas ocasionales y sin protección. En África, donde la prevalencia de la infección por VIH es muy elevada, en estudios en pacientes con ETS, la prevalencia de infección aguda por el VIH osciló entre 1,2 y 2,5%<sup>13</sup>.

## Diagnóstico de laboratorio

La clave del diagnóstico del episodio de infección aguda por el VIH se basa en la sospecha clínica y en realizar las pruebas de laboratorio en el momento adecuado, ya que la sensibilidad de cada método de diagnóstico varía en función del tiempo transcurrido desde el inicio de la infección. Como se ha comentado previamente, la mayoría de los pacientes no se diagnostican durante la fase aguda de la infección por varias razones: *a*) ya que desarrollan una infección aguda por el VIH de forma asintomática (10-20%); *b*) tienen síntomas pero no consultan (20-40%), o *c*) consultan por síntomas, pero el médico no piensa en la infección aguda por el VIH como causa de la sintomatología, o si lo hace no realiza las pruebas adecuadas (aproximadamente el 40% de los casos).

Algunos pacientes presentan una mayor exposición a situaciones de riesgo de transmisión, como el caso de personas con múltiples contactos ocasionales, prostitutas y ADVP que consumen en forma activa y comparten material de inyección. A estos individuos se les debería ofrecer la posibilidad de realizar un estudio serológico en forma periódica cada 6 meses con el fin de detectar episodios de seroconversión, además de interrogar sobre posibles cuadros clínicos compatibles con infección aguda por el VIH entre la última prueba negativa para sospechar posibles contagios recientes.

Debido a que las pruebas serológicas de diagnóstico habitual de infección por VIH se basan en la detección de anticuerpos, y como estas pruebas suelen ser negativas en los momentos iniciales de la infección (período ventana) la detección de una infección aguda requiere la demostración del virus en sangre, lo que puede hacerse con una prueba cuantitativa de la CV (ARN-VIH) o con la detección del antígeno del virus en sangre (antigenemia p24). Además se debe demostrar un perfil evolutivo de generación de anticuerpos, por la detección de anticuerpos frente al VIH que inicialmente eran negativos medidos con el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (enzimoinmunoanálisis) o por la posterior positivización de una prueba de *Western blot* inicialmente negativa o indeterminada (tabla 2) (fig. 3).

## Métodos para la detección del virus

### Carga viral

Actualmente se considera la prueba de elección para la detección de un episodio de infección aguda por el VIH ya

que su sensibilidad es superior al 99% a partir de la primera semana de exposición, y llega a ser mayor de 6 log<sub>10</sub>/ml a los 20 días de la infección. Es positiva desde los 7-10 días de la infección por el VIH, unos 3-5 días antes de que se detecte la antigenemia p24 y hasta 2-3 semanas antes que el EIA. Las desventajas son la posibilidad de falsos positivos con valores inferiores a 10.000 copias/μl<sup>68</sup>; el coste económico, que es tres a cinco veces mayor que el de la antigenemia p24; y que requieren un EIA negativo o un *Western blot* negativo o indeterminado en forma simultánea para descartar los casos de infección crónica.

### Antígeno p24

Se basa en la detección del antígeno viral en sangre también por métodos de ELISA (EIA), se observa algunos días antes del inicio de los síntomas y desaparece con el aumento del nivel de anticuerpos en suero<sup>69</sup>. Tiene una especificidad comparable a la CV pero una sensibilidad menor (79%), por lo que no aporta datos adicionales a esta prueba. También puede positivizarse en fases avanzadas por lo que requiere la confirmación de un patrón evolutivo de anticuerpos medido por EIA o *Western blot*. Podría ser útil en lugares donde por problemas económicos no pudiera implementarse la detección rutinaria de CV.

## Detección de anticuerpos

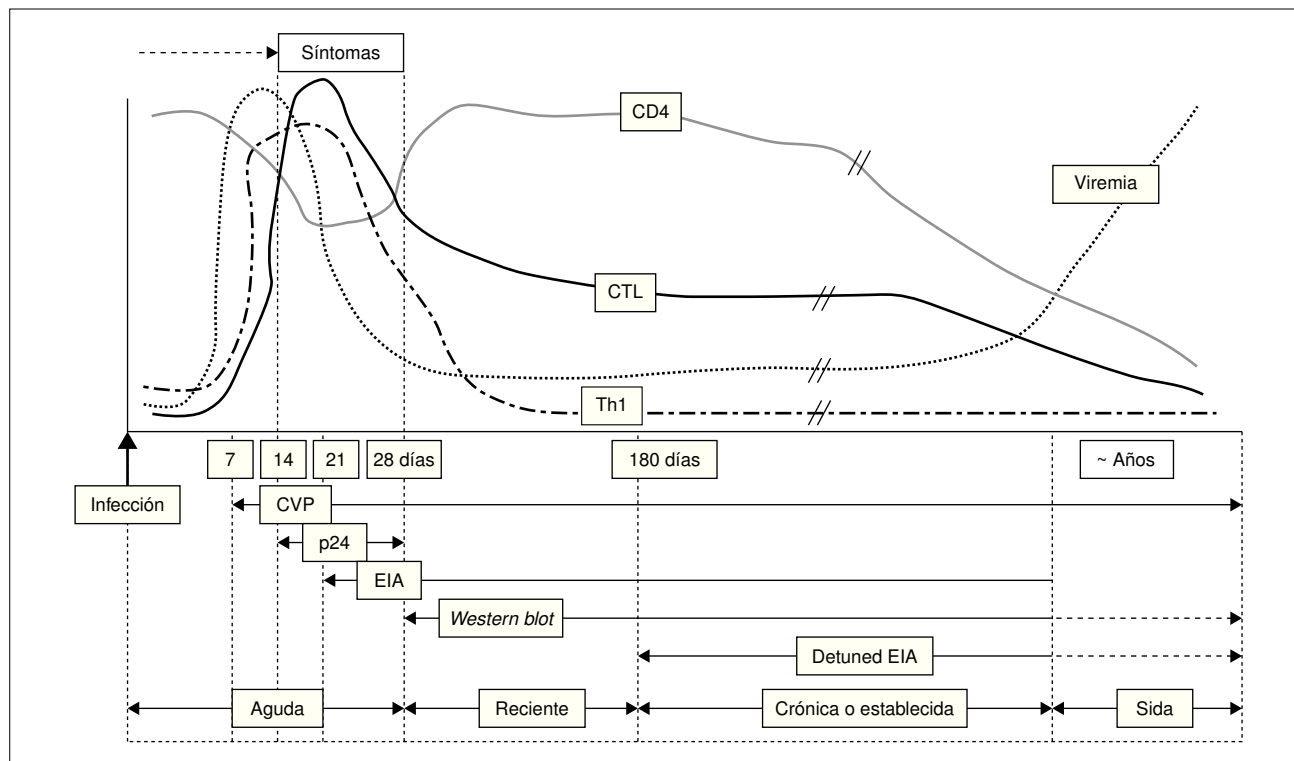
### Técnicas de ELISA

La detección de anticuerpos con EIA de tercera generación detecta anticuerpos contra los virus VIH-1 y VIH-2. En el momento de los síntomas son negativos, pero se detectan relativamente pronto (a las 4-6 semanas de la infección). Al tiempo en el que el resultado es negativo se denomina "período de ventana" y se ha ido acortando con las nuevas generaciones de EIA, desde los 3 meses en las iniciales hasta un mes con las actuales<sup>70</sup>. Los EIA de cuarta generación se diseñaron para disminuir más esta ventana y combinan la detección de anticuerpos con la del antígeno. Aunque algunas pruebas logran detectar la infección 4-6 días antes con respecto a los EIA de tercera (Vidas VIH DUO ultra, Cobas Core HIV Combi) los resultados son muy variables entre las diferentes presentaciones comerciales. Se han comunicado casos de infección aguda por el VIH con reactividad para EIA de tercera generación, pero negativas con el EIA de cuarta (Virinostika HIV Uni-Form II Ag/Ab). El problema depende de los antígenos utilizados

TABLA 2. Sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos de la infección aguda por el VIH

Método	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
Antígeno p24 (Abbott)	70 (60-92)	99 (97 a 100)
Carga viral-Branched ADN (Bayer)	100 (88-100)	95 (91-98)
Carga viral VIH método PCR (Roche)	100 (85-100)	97 (90-100)
Carga viral VIH método TMA (Gen-Probe)	100 (82-100)	98 (95-100)
EIA Combi-test (Abbott)	79 (60-92)	97 (93-99)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TMA: amplificación mediada por transcripción; EIA: enzimoinmunoanálisis.



**Figura 3.** Esquema que muestra la correlación entre la evolución clínica, inmunológica y virológica en la infección aguda, la infección reciente y la infección crónica por el VIH y los marcadores serológicos de la infección por el VIH. EIA: enzimoimmunoanálisis; CVP: carga viral plasmática; p24: antigenemia p24; Detuned EIA: ELISA dual o STARHS (véase texto); CTL: linfocitos T CD8+ citotóxicos; Th1: respuesta proliferativa linfocitos T CD4+.

y del umbral de detección del antígeno p24, por lo que algunos autores recomiendan continuar las pruebas para detectar antígeno o anticuerpos en forma separada<sup>71-73</sup>.

#### Western blot (fig. 4)

El *Western blot* detecta anticuerpos contra proteínas específicas del VIH-1 y VIH-2 y de acuerdo con el CDC para ser considerados positivos requieren la presencia de al menos dos de cuatro bandas (incluyen gp160, gp120, gp41, gp24). Los resultados con una sola banda con o sin anticuerpos contra bandas adicionales se consideran indeterminados y requieren para ser positivos un estudio posterior con el mismo criterio. Es el método de confirmación estándar de la serología de VIH y durante la fase aguda suele ser negativo o indeterminado. A partir de las 4-8 semanas de la infección es positivo y durante las semanas posteriores se añadirán bandas adicionales. La banda gp31 suele aparecer a las 8-12 semanas y su ausencia hace sospechar una infección reciente<sup>74</sup>.

#### Nuevas estrategias de diagnóstico serológico

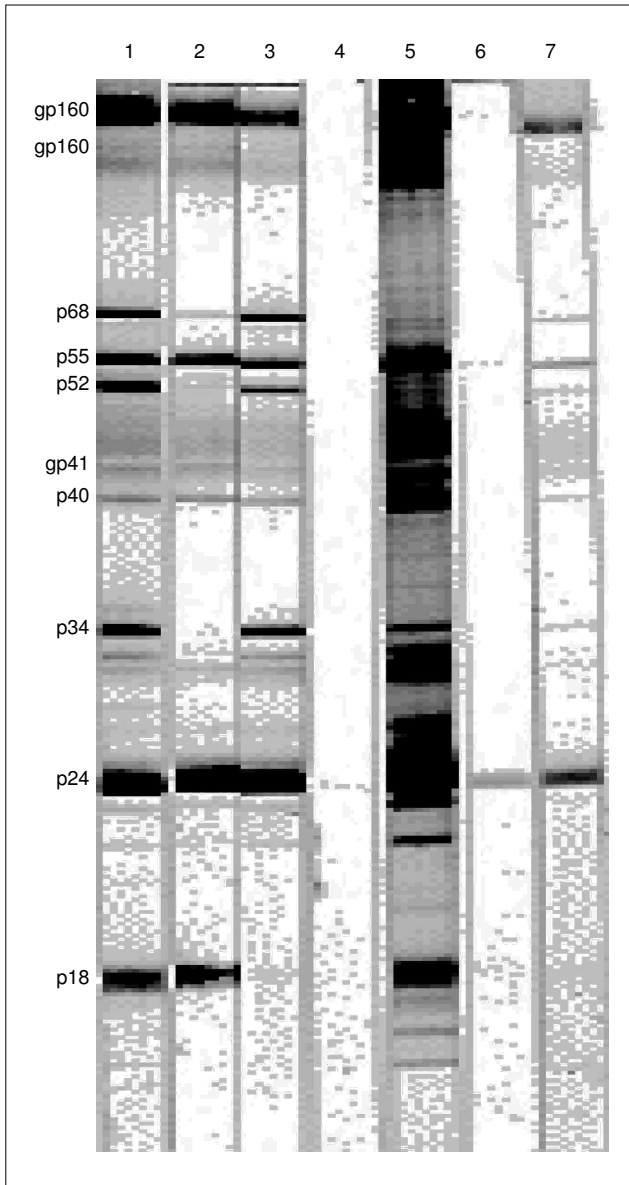
Debido al estrecho margen del período de ventana, se han diseñado técnicas que permiten detectar en forma retrospectiva una infección reciente. La prueba EIA L/S, también conocida como Detuned, ELISA dual o STARSHS (de su sigla en inglés; *Serologic Testing Algorithm for Recent HIV Seroconversion*) consiste en la realización simultánea de dos EIA (uno de tercera generación que tiene una mayor sensibilidad y otro de primera generación). Las muestras con resultados positivos para ambos EIA se interpretan como reactivas mientras que las positivas para

el EIA de tercera generación y negativas para el EIA de primera se interpretan como no reactivas y sugieren que la infección se ha adquirido recientemente (menos de 180 días). Esta estrategia tiene un valor muy importante a nivel poblacional, donde el conocimiento de la prevalencia de la infección aguda en diferentes grupos de individuos (embarazadas, homosexuales, ADVP, inmigrantes, etc.) permite conocer las características del crecimiento de la epidemia. Esta técnica ha reclasificado hasta el 17% de los casos positivos de una campaña de detección serológica, y ha demostrado el impacto que tiene la infección aguda en la transmisión<sup>75-78</sup>.

En la figura 5 se puede ver el algoritmo diagnóstico de la infección aguda, reciente o crónica del VIH en función de la determinación de la CV en plasma y el ELISA dual. Otros autores han propuesto clasificar la infección aguda por el VIH en distintos estadios según la combinación de la CV del VIH, la antigenemia p24, el resultado del ELISA y del *Western blot* (negativo o indeterminado o positivo con o sin banda 31)<sup>79</sup>. Esta clasificación tiene importancia fisiopatológica y permite estratificar muy bien a los pacientes con fines terapéuticos, pero tiene poca utilidad clínica.

#### Transmisión de cepas de VIH resistentes

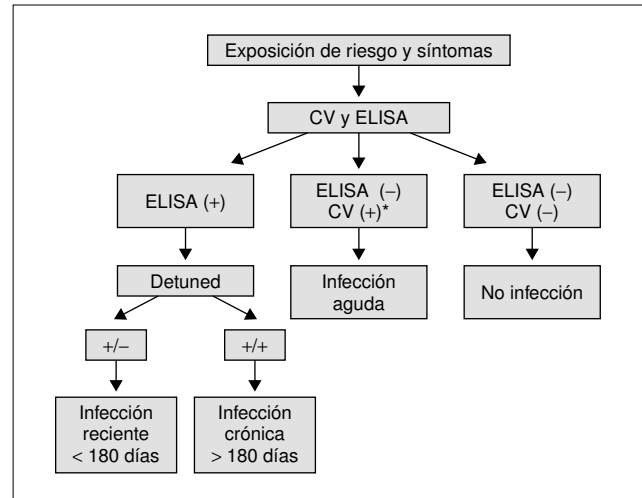
La prevalencia de la transmisión de resistencias a los fármacos antirretrovirales en una población determinada puede variar en función del tipo de prueba empleada (genotipo o fenotipo), de los valores de corte de los estudios fenotípicos, de las mutaciones utilizadas como indicadoras



**Figura 4.** Western blot evolutivo de 2 pacientes (columnas 4 y 5 y 6 y 7) diagnosticados en la infección aguda por el VIH. Los resultados de las tiras 4 y 6 son negativos o indeterminados y los de las tiras 5 y 7, realizadas 6 meses después de la infección aguda por el VIH son positivos (véanse criterios en el texto).

de resistencia en las pruebas genotípicas, de las características epidemiológicas de la población estudiada y de la disponibilidad y las estrategias de implementación del TAR en un área o región determinada<sup>80</sup>.

La primera evidencia de transmisión de una cepa de VIH resistente a la zidovudina se describió en 1993 y en la actualidad se ha descrito para todos los fármacos disponibles (tabla 3)<sup>82-86,88-90</sup>. La frecuencia de detección de resistencias en la infección aguda por el VIH aumentó con la introducción de los tratamientos antirretrovirales basados en mono o biterapia de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN). En 1996 la frecuencia de resistencias a estos fármacos alcanzaba un 20%. Desde 1998 hasta el año 2000 la resistencia a los ITIAN disminuyó en forma constante, con un aumento si-



**Figura 5.** Algoritmo diagnóstico de la infección aguda, la infección reciente y la infección crónica por el VIH (véanse criterios en el texto). ELISA: análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas. CV: carga viral del VIH en plasma.

multáneo hasta el 10% de la resistencia a los inhibidores de proteasa (IP) y un poco menor para los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)<sup>81-83</sup>. En los últimos 3 años la frecuencia de resistencias a cualquier TAR se ha mostrado estable y de alrededor del 10% en la mayoría de los países de Europa<sup>84-88</sup>, mientras que en Estados Unidos y también en el Reino Unido se han descrito valores algo superiores<sup>89,90</sup>. Por este motivo se recomienda en los pacientes con diagnóstico de infección aguda por el VIH realizar pruebas de resistencias a los antirretrovirales<sup>91,92</sup>.

Otro aspecto que se debe resaltar, al contrario de lo que se creía<sup>7</sup>, es que las mutaciones a las distintas familias de antirretrovirales pueden persistir en el tiempo y se pueden detectar cuando la infección por VIH es crónica, varios meses o años después<sup>93,94</sup>. Esta información es importante, ya que podría justificar la realización de pruebas de resistencia a los antirretrovirales en los pacientes diagnosticados con una infección crónica por el VIH. Finalmente, los estudios que se están efectuando para relacionar la capacidad replicativa del virus (*fitness*) con la transmisión de cepas resistentes y la progresión de la infección por VIH han demostrado que en los pacientes con cepas resistentes la capacidad replicativa del virus no aumenta con el tiempo y que aquellos pacientes con virus con baja capacidad replicativa tienen una mayor cifra de linfocitos CD4/ $\mu$ l<sup>95</sup>.

## Tratamiento antirretroviral en la infección aguda por el VIH

El inicio del TAR durante la infección aguda es un tema muy debatido que tiene sus ventajas e inconvenientes (tabla 4). Aunque el TAR durante la infección aguda por el VIH ha demostrado un efecto beneficioso sobre el sistema inmunitario y una rápida supresión de la replicación viral<sup>96</sup>, el virus no se puede erradicar y no hay evidencias clínicas de que en la fase aguda de la infección el TAR aporte un beneficio clínico en términos de reducir la progresión a sida o muerte con respecto a iniciarlo en la fase crónica de

TABLA 3. Prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a los antirretrovirales en estudios que incluyen pacientes con infección aguda o reciente por el VIH

País	Número	1995-1998	1999-2000	2001-2002	Comentarios	Referencia
Estados Unidos	236	13 %	20 %	14 %	Las cepas resistentes que se transmiten tienen una capacidad replicativa similar a las sensibles	83
Estados Unidos	225	10 %	17 %	25 %	La proporción de cepas con resistencias a 2 familias de fármacos aumentó de 2,5 al 13%	82
Estados Unidos	301	8 %	23 %	NI	Hubo más fallo virológico y menor tiempo de supresión virológica en los pacientes con virus resistentes	89
Francia	251	9 % <sup>a</sup>	10 %	NI	<sup>a</sup> Publicación anterior del mismo grupo del período 1996-1999 (AIDS 2002;16:793)	84
Reino Unido	68	6	23 %	NI	Hay publicaciones con frecuencias menores de transmisión	
Italia	68	15 % <sup>b</sup>	NI	NI	<sup>b</sup> Datos desde 1996. La mayor frecuencia fue en 1997	90
España (Madrid)	57		15 <sup>c</sup>		<sup>c</sup> En la cita 86 presentan los datos en los períodos 1996 a 1999 y de 2000 a 2001 que fueron del 26 % y del 4 %, respectivamente	85, 86
España (Barcelona)	52	8 %	12,5 %	8 %	Datos no publicados pertenecientes al Hospital Clínic de Barcelona	—

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; NI: no información.

TABLA 4. Ventajas e inconvenientes de iniciar el TAR durante la fase aguda de la infección por VIH

**Ventajas***Virológicas*

Suprimir la replicación viral  
 Disminuir la diversidad viral  
 Puede disminuir el reservorio\*  
 Disminuir el riesgo de transmisión del VIH  
 Podría disminuir el *set point* en los pacientes que reciben TAR transitorio y cambiar la historia natural de la infección, pero no hay estudios al respecto

*Inmunológicas*

Preservar el sistema inmunitario  
 Preservar/mantener la respuesta inmunitaria específica frente al VIH: proliferativa (CD4) y citotóxica (CTL) que se pierden en la infección aguda por el VIH\*

*Clínicas*

Disminuir la intensidad de los síntomas

**Inconvenientes***Virológicos*

No se erradica la infección  
 Riesgo de aparición de resistencias en pacientes con mala adherencia

*Inmunológicos*

Potencial tratamiento de LTNP

*Clínicos*

Disminución de la calidad de vida  
 Toxicidad (aguda/crónica)  
 Duración del tratamiento indefinida. Se desconoce la utilidad de pautas cortas de TAR  
 Coste económico

\*Es más probable si se inicia el tratamiento antirretroviral (TAR) muy precozmente.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; LTNP: pacientes que no progresan a largo plazo.

reflejado en la práctica clínica. En la cohorte francesa PRIMO que recoge 291 pacientes con una infección aguda por el VIH diagnosticados en Francia entre 1996 y 2001, la proporción de pacientes que inició el TAR en la infección aguda por el VIH descendió del 92% en 1996 al 56% en 2001<sup>97</sup>.

Sin embargo, no hay ninguna duda de que la infección aguda por el VIH es un escenario ideal para administrar TAR y estudiar cómo esta intervención terapéutica podría cambiar el equilibrio entre el VIH y el sistema inmunitario a favor de este último. El objetivo desde el punto de vista virológico e inmunológico sería reducir la diversidad viral y el reservorio y preservar o restaurar la inmunidad específica frente al VIH, tanto proliferativa (mediada por los linfocitos CD4+) como citotóxica (mediada por los linfocitos CD8+)<sup>98-101</sup>. Si se lograra este objetivo y esta respuesta fuera potente se podría tener el control inmunológico de la infección por VIH sin necesidad de continuar administrando el TAR. Ello permitiría cambiar la historia natural de esta infección evitando el deterioro inmunológico y la progresión clínica y convirtiendo a estos pacientes en supervivientes a largo plazo.

En la actualidad, ¿qué evidencias se han recopilado para poder justificar la administración de TAR en la infección aguda por el VIH? Este tema ha sido recientemente revisado por los grupos de los Dres. Walker (Boston, Estados Unidos) y Cooper (Sydney, Australia)<sup>102</sup> y concluyen que no existen evidencias de que los pacientes con infección aguda por el VIH que recibieron TAR en la fase aguda tengan beneficio clínico adicional y que estaría plenamente justificado la realización de un ensayo clínico, probablemente multicéntrico y multinacional, con variables de análisis final clínicas (progresión a sida y/o muerte) en el que los pacientes sean aleatorizados a recibir un TAR precoz (antes de la seroconversión) frente a otro diferido. En este sentido, en la 11.ª Conferencia de Retrovirus del año 2004<sup>103</sup> se presentó un estudio de cohortes que no encontró diferencias en la evolución clínica, inmunológica ni virológica a los 3 años de iniciado el TAR entre un

la infección. Además, en la actualidad y debido a la toxicidad aguda y crónica del TAR, existe un enfoque terapéutico mucho más conservador. Este fenómeno se ha visto

grupo de pacientes que lo inició antes de la seroconversión y otro que lo hizo después de la misma (mediana: 164 días). Sin embargo, la evolución inmunológica y virológica de ambos grupos fue mejor que la de un tercer grupo de pacientes que no recibió TAR.

A continuación se revisan las distintas estrategias terapéuticas que se han realizado en pacientes con infección aguda por el VIH, que han recibido TAR antes de la seroconversión.

### Ensayos clínicos y estudios de cohortes de TAR en la infección aguda por el VIH

Sólo se han realizado dos ensayos clínicos de TAR en la era pretratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) con monoterapia con zidovudina (AZT), administrada durante 24 semanas (6 meses), en comparación con placebo que se publicaron en los años 1995 y 1998, respectivamente<sup>104,105</sup>. El seguimiento fue de unos 12 meses, evidentemente no se observó ningún beneficio virológico al final del seguimiento, aunque en ambos estudios se encontró un beneficio inmunológico (en términos de incremento, en un estudio, o menor pérdida, en el otro, de linfocitos CD4/ $\mu$ l) en la rama de zidovudina. Desde el punto de vista clínico, los pacientes que recibieron zidovudina en el primer ensayo clínico tuvieron menos eventos B que los que recibieron placebo. Sin embargo, una publicación posterior de este estudio<sup>106</sup> no se constató ningún beneficio virológico, inmunológico ni clínico a los 2 años de seguimiento.

Cuando en 1996 se iniciaron las potentes pautas de TAR con combinaciones de dos ITIAN y un inhibidor de la proteasa (IP) y posteriormente se introdujeron los ITINN, los pacientes con infección aguda por el VIH fueron tratados con estas combinaciones<sup>107-109</sup>. Numerosos estudios de cohortes, que incluyeron un escaso número de pacientes, demostraron que los resultados virológicos e inmunológicos fueron mucho mejores que en los pacientes que recibieron monoterapia o biterapia. Sin embargo, estos estudios ni fueron aleatorizados con un grupo placebo o sin TAR ni han tenido el suficiente seguimiento para poder valorar la progresión clínica de la infección por el VIH<sup>102</sup>. En general, el TARGA fue muy efectivo en suprimir la replicación viral, incluso de una forma más efectiva y sostenida que en pacientes con infección crónica por el VIH, lograba mejores parámetros de recuperación inmunológica y permitía la restauración de la respuesta proliferativa (mediana por los linfocitos CD4) y citotóxica (CTL) frente al VIH<sup>98-101</sup>. Sólo un estudio observacional encontró un beneficio clínico adicional a corto-medio plazo al comparar sus resultados con una cohorte histórica<sup>110</sup>. Por el contrario, otro estudio de cohortes comentado previamente no encontró diferencias virológicas, inmunológicas ni clínicas entre los pacientes que iniciaron el tratamiento antes o después de la seroconversión<sup>103</sup>.

Al mismo tiempo se detectaron problemas de tolerancia y toxicidad crónica. En este sentido, hay que destacar que la prevalencia de lipodistrofia y dislipemia a los 12-24 meses de iniciado el TAR en la infección aguda por el VIH son similares a la de los pacientes con una infección crónica por el VIH<sup>111-113</sup>. Además, existe el riesgo de desarrollo de resistencias en los pacientes con mala adherencia a éste. Todo ello ha conducido a los investigadores a buscar otras estrategias terapéuticas o a no recomendar de forma sistemática el TAR de la infección aguda por el VIH.

### TAR en la infección aguda por el VIH de duración limitada

Una estrategia que se ha evaluado en algunos estudios ha sido la de administrar el TAR durante un período de tiempo limitado con el fin de poder modificar la historia natural de esta infección y evitar la toxicidad crónica del TAR. Así, en los pacientes tratados se podría inducir, después de parar el TAR, un nivel de reaparición de la CV (*set point*) menor que en los no tratados y por tanto podrían tener un mejor pronóstico. Aparte de los dos ensayos clínicos con monoterapia con zidovudina comentados previamente, esta estrategia se ha evaluado en la era del TARGA en tres estudios en los que la duración del TAR y las pautas administradas fueron completamente diferentes.

En el primero estudio, Girard et al<sup>114</sup> administraron durante un año a 9 pacientes una combinación triple de ITIAN: zidovudina, didanosina y lamivudina. Después de suspender el TAR, la CV del VIH reapareció en todos los casos, y sólo en 5 permaneció por debajo de 12.395 copias/ml a los 18 meses de la suspensión. En el segundo, Markowitz et al<sup>115</sup> también observaron que la CV en plasma reapareció en los 16 casos al suspender el TARGA con IP que habían recibido durante una media de 3 años. La CV del VIH en plasma se estabilizó por debajo de las 5.000 copias/ml en sólo 4 casos (25%), siendo la distribución de CV similar a la cohorte americana de pacientes con infección aguda por el VIH sin tratamiento<sup>116</sup>. Además, en aquellos pacientes que tenían una CV en plasma mayor de 5.000 copias/ml, la cifra de linfocitos CD4/ $\mu$ l volvió a su nadir en un año, demostrando que el beneficio inmunológico generado se perdía aproximadamente al año de la suspensión del TAR. En el tercer estudio, Fidler et al<sup>117</sup> administraron TAR basado en ITINN (nevirapina o efavirenz) a 37 pacientes durante 3 meses o hasta que tuvieran una CV < 50 copias/ml. Al finalizar el TAR, las respuestas inmunitarias específicas frente al VIH (proliferativa y citotóxica) se habían preservado. Sin embargo a los 12 meses de interrumpir el TAR, estas respuestas habían desaparecido y los valores de CV fueron comparables a los de las cohortes europeas de pacientes con infección aguda por el VIH sin tratamiento<sup>118</sup>.

### TAR intermitente. El concepto de "autovacunación" en la infección aguda por el VIH

Esta estrategia busca, en aquellos pacientes tratados desde la infección aguda por el VIH con una supresión mantenida de la replicación viral en plasma, que las paradas periódicas del TAR (ciclos alternos de TAR y parada del mismo) originen una reaparición de la viremia, permitiendo una exposición de los antígenos del VIH al sistema inmunitario ("autovacunación"), con el fin de inducir y mantener una respuesta inmunitaria específica frente al VIH que permitiera, en una segunda fase, el control de la replicación viral en ausencia de TAR.

Esta estrategia se inició tras la publicación del "paciente de Berlín", un paciente que, tratado desde la infección aguda por el VIH, debió suspender en dos ocasiones el TAR por infecciones intercurrentes, seguidas de la retirada definitiva y en el que el virus permaneció suprimido durante 2 años<sup>119</sup>. Posteriormente se publicaron datos, tanto de series retrospectivas como prospectivas, que demostraron que los pacientes que controlaban la replicación

viral presentaban una respuesta citotóxica anti-VIH mejor, y que era posible mejorar esta respuesta con ciclos de suspensiones repetidas. Sin embargo, la inmunidad específica frente al VIH sólo se ha restaurado cuando el TAR se ha administrado en los primeros días de la infección aguda, antes de la seroconversión. Un estudio piloto realizado por el grupo de Walker et al<sup>122</sup> y que incluyó 8 pacientes que iniciaron el TAR durante la primera semana de inicio de los síntomas, mostró posteriormente un buen control a corto y medio plazo de la infección por VIH en ausencia de TAR en cinco de ellos<sup>120</sup>. Este fenómeno también se ha observado en modelos animales donde el TAR de la infección aguda por SIV permitió, tras varias interrupciones del mismo, el control inmunológico o de la infección sin TAR<sup>121</sup>. Sin embargo, esta estrategia terapéutica no parece tener tan buenos resultados como inicialmente parecía. El mismo grupo de Walker<sup>122</sup> presentó en la 11.ª Conferencia de Retrovirus del año 2004, los datos a los 2 años de seguimiento de los 14 pacientes que habían incluido en este estudio y sólo tres de ellos (21%) permanecían sin TAR, lo que indica que la duración del control inmunitario de la replicación viral es limitada en el tiempo. El estudio francés PRIMOSTOP (ANRS 100)<sup>123</sup> se presentó en la misma conferencia. Sólo 7 de los 26 pacientes (27%) tratados desde la infección aguda con didanosina, estavudina, nelfinavir e hidroxiurea que se incluyeron en un programa de tres ciclos de interrupción del TAR mantuvieron una CV en plasma menor de 1.000 copias/ml a los 6 meses de suspender el tratamiento. En la mitad de los pacientes se debió suspender la administración de hidroxiurea por los efectos tóxicos. Por otra parte, si el TAR se inicia inmediatamente después de la seroconversión, los resultados tampoco son alentadores. En un estudio piloto efectuado por nuestro grupo<sup>124</sup> con 12 pacientes que recibieron TAR en los primeros 3 meses desde el inicio de los síntomas, sólo cuatro (33%) tuvieron un adecuado control inmunológico de la infección tras realizar cuatro ciclos de interrupciones del TAR. La adición de interleucina 2 en dosis bajas (700.000 U/m<sup>2</sup> al día por vía SC) durante 24 semanas a 6 de los 12 pacientes en el cuarto y último ciclo de TAR<sup>125</sup> fue segura pero no mejoró la respuesta inmunitaria específica frente al VIH ni la proporción de pacientes que controló la replicación viral.

Por otra parte, esta estrategia no está exenta del riesgo de desarrollo de resistencias<sup>126</sup>. Esto que obliga a buscar otras alternativas antes de recomendar este tipo de tratamiento en pacientes con infección aguda por el VIH.

### Tratamiento inmunomediado

Dado que con el TAR actual es imposible erradicar el reservorio y que con el TAR precoz el control inmunológico de la infección por VIH es transitorio, los esfuerzos se han dirigido a diseñar nuevas estrategias terapéuticas que puedan mejorar la respuesta inmunitaria específica frente al VIH y/o a controlar la activación inmunológica, que es la responsable de la mayor parte de la pérdida de linfocitos CD4.

La adición de citostáticos como la hidroxiurea o de inmunosupresores como la ciclosporina ha demostrado ser efectiva para reducir la activación inmunitaria. La hidroxiurea se ha usado en pacientes con infección aguda por el VIH asociada a suspensiones del TAR, tanto en animales como en seres humanos, demostrando efectos beneficiosos al mejorar los parámetros inmunológicos, en par-

ticular el cociente CD4/CD8<sup>127</sup>. Sin embargo, se debe tener en cuenta el riesgo de mayor toxicidad, sobre todo cuando se asocia a determinados fármacos antivirales como la didanosina o la estavudina y, además, en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con una infección reciente que recibieron didanosina, estavudina y nevirapina con/sin hidroxiurea, el grupo de pacientes que recibió hidroxiurea tuvo una mayor progresión a eventos B o C del CDC en los 12 meses de observación<sup>128</sup>. La ciclosporina asociada durante las primeras 8 semanas al TAR se asoció con un aumento significativo y persistente de linfocitos CD4 probablemente al disminuir el reservorio de linfocitos activados en tejido linfático susceptibles de ser infectados por el VIH entre otras funciones<sup>129</sup>.

También se ha especulado que la adición de determinadas citocinas al TAR podría colaborar a disminuir (o eliminar) el reservorio viral o a mejorar la respuesta inmunitaria. La forma pegilada del interferón alfa acelera el descenso de la CV pero no ha demostrado otros beneficios además de tener una frecuencia relativamente elevada de efectos adversos<sup>130</sup>. La utilización de la interleucina 2 (IL-2), cuando se utiliza en forma de ciclos, no mejora las respuestas inmunitarias específicas frente al VIH pero, al igual que en los pacientes con infección crónica, se asoció a aumento importante de los CD4 y un descenso del ADN proviral<sup>131,132</sup>.

Actualmente se están desarrollando protocolos de estudios para valorar el efecto de otras citocinas como IL-12 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) asociado a otras intervenciones durante la fase aguda y de otras estrategias como la inmunoactivación, que propone lograr una activación de todas las células infectadas en estado de latencia con el fin de facilitar su lisis e intentar la erradicación, para ello se utilizan fármacos o moléculas como OKT3 combinado con la IL-2<sup>133</sup>.

En general, todas estas estrategias han sido útiles para el control de la replicación viral y la restauración inmunológica. En cualquier caso, la toxicidad de las citocinas y los inmunosupresores y la falta de datos con respecto al beneficio clínico a medio y largo plazo, hace que sólo se recomiende su uso en el contexto de ensayos clínicos.

### Vacunas terapéuticas

Otra estrategia que se está evaluando también en este escenario es la eficacia de las vacunas terapéuticas con el fin de restaurar/potenciar la respuesta inmunitaria específica frente al VIH en pacientes que reciben el TAR desde la infección aguda por el VIH. En estos pacientes, la supresión de la replicación viral y la restauración del sistema inmunitario inducida por el TAR hace que sean los más indicados para inducir o potenciar una fuerte respuesta inmunitaria específica frente al VIH con vacunas terapéuticas. En una segunda fase, se evaluaría si tras la suspensión del TAR existe o no un control inmunológico de la replicación viral. Resultados preliminares en modelos animales con algunas de estas vacunas han sido satisfactorios<sup>134,135</sup>. Sin embargo, los primeros resultados en humanos han sido desalentadores. En la 11.ª Conferencia de Retrovirus del 2004 se han presentado los resultados de dos ensayos clínicos vacunas terapéuticas en este escenario. Ambas se administraron en el contexto de ensayos clínicos controlados con placebo. En el estudio QUEST<sup>136</sup>, 79 pacientes fueron aleatorizados a recibir TAR con placebo, TAR con ALVAC-HIV (vCP1452) y TAR con ALVAC-HIV

(vCP1452) y Remune. Posteriormente se suspendió el TAR. Los dos grupos que recibieron vacunas terapéuticas fueron analizados conjuntamente. A los 6 meses de haber parado el TAR, la proporción de pacientes que tenía una CV < 1.000 copias/ml fue del 22% en el grupo placebo y del 17% en los pacientes que recibieron vacunas terapéuticas. En el segundo estudio<sup>137</sup>, un total de 30 pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo o cuatro dosis de una vacuna terapéutica que utilizaba como vector el virus de la viruela aviar (*Avipox*) en el que se habían insertado los genes del VIH gag/pol con o sin el gen del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). No hubo diferencias, en términos de respuesta virológica o inmunológica (CTL), entre el grupo placebo y el que recibió la vacuna terapéutica sin el gen del IFN- $\gamma$ . En el grupo de pacientes que recibieron la vacuna con los genes del VIH gag/pol y el del IFN- $\gamma$  también reapareció la carga viral, sin embargo, se observó una reducción significativa de la carga viral de 0,8 log<sub>10</sub>/ml en comparación con los otros dos grupos de pacientes, lo que significa que esta nueva aproximación terapéutica puede dar mejores resultados. En ambos estudios, la vacunación fue segura.

Otro aspecto negativo en este campo ha sido la descripción de casos de superinfección<sup>138</sup> en pacientes que tenían un buen control inmunológico de la replicación por VIH en función de alguna de las estrategias terapéuticas comentadas previamente. El mensaje es que la inmunidad específica frente al VIH generada no es cruzada con otras cepas de VIH. Finalmente, este escenario puede complicarse aún más, ya que se han descrito casos de infección por dos cepas distintas del VIH (infección dual)<sup>139</sup>. En estos pacientes la progresión a sida fue muy rápida. El estudio de estos nuevos escenarios tiene implicaciones importantes para el desarrollo de vacunas frente al VIH.

### Recomendaciones de TAR en la infección aguda por el VIH

En la actualidad, y en función de lo previamente comentado, las recomendaciones de expertos españoles, europeos y americanos<sup>140-143</sup> sugieren incluir a estos pacientes en ensayos clínicos o en estudios para obtener una mayor información de los efectos del TAR sobre el VIH y el sistema inmunitario. Si los pacientes no se pueden incluir en ensayos clínicos, se aconseja tratar los casos graves o que tienen una duración prolongada de los síntomas o a los pacientes que lo deseen, siempre y cuando se haya discutido, las ventajas e inconvenientes de iniciar el TAR en esta fase de la enfermedad (tabla 4). Si se inicia el TAR, se pueden utilizar las mismas pautas de TAR que en los pacientes con una infección establecida. La elevadísima CV de la infección aguda por el VIH y la baja barrera genética de algunos de los inhibidores de la transcriptasa inversa (lamivudina, efavirenz, nevirapina) hacen que se hayan utilizado con más frecuencia pautas con IP. Sin embargo, estudios recientes han demostrado la eficacia de pautas con ITINN en este escenario<sup>97,109</sup>. En cualquier caso, si se quiere iniciar TAR debe efectuarse antes una prueba de resistencias. La duración del TAR se desconoce, pero desde el punto de vista teórico debería ser indefinido, ya que no erradica el VIH. Los controles que se deben efectuar son los mismos que en la infección crónica por el VIH<sup>142,144</sup>. Si un paciente tratado quisiera parar el TAR, esta decisión debería analizarse de manera cuidadosa, sobre todo si presenta una buena respuesta al TAR y no ha presentado efectos secundarios.

Siempre se debería tener presente que la viremia reaparecerá al suspender el tratamiento, que algunos de estos pacientes pueden presentar un nuevo episodio clínico de síndrome retroviral agudo y que el beneficio inmunológico alcanzado se perderá con el tiempo.

En los pacientes no tratados se recomienda reevaluar los criterios de TAR a partir de los 6 meses, cuando la infección es crónica.

### Bibliografía

1. World Health Organization. AIDS epidemic update 2003. Disponible en: <http://who.int/hiv/pub/epidemiology/imagefile/en/print.html> [Consulta: 10 de Octubre de 2004].
2. Wilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, et al. Brief but Efficient: Acute HIV Infection and the Sexual Transmission of HIV. *J Infect Dis* 2004;189:1785-92.
3. Yerly S, Vora S, Rizzardi P, Chave JP, Vernazza PL, Fiebig M, et al. Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS* 2001;15:2287-92.
4. Koopman JS, Jacquez JA, Welch GW, Simon CP, Foxman B, Pollock SM, et al. The role of early HIV infection in the spread of HIV through populations. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14:249-58.
5. Jacquez JA, Koopman JS, Simon CP, Longini IM Jr. Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:1169-89.
6. Rutherford GW, Schwarcz SK, McFarland W. Surveillance for incident HIV infection: new technology and new opportunities. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25(Supl 29):S115-S9.
7. Gandhi RT, Wurcel A, Rosenberg ES, Johnston MN, Hellmann N, Bates M, et al. Progressive reversion of human immunodeficiency virus type 1 resistance mutations in vivo after transmission of a multiply drug-resistant virus. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1693-8.
8. Kaufmann GR, Cunningham P, Zaunders J, Law M, Vizzard J, Carr A, et al. Impact of early HIV-1 RNA and T-lymphocyte dynamics during primary HIV-1 infection on the subsequent course of HIV-1 RNA levels and CD4+ T-lymphocyte counts in the first year of HIV-1 infection. Sydney Primary HIV Infection Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22:437-44.
9. Lavreys L, Baeten JM, Overbaugh J, Panteleeff DD, Chohan BH, Richardson BA, et al. Virus load during primary human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection is related to the severity of acute HIV illness in Kenyan women. *Clin Infect Dis* 2002;35:77-81.
10. Lori F, Jensen H, Lieberman J, Finzi D, Rosenberg E, Tinelli C, et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with hydroxyurea, didanosine, and a protease inhibitor before seroconversion is associated with normalized immune parameters and limited viral reservoir. *J Infect Dis* 1999;180:1827-32.
11. Pope M, Haase A. Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection. *Nature Med* 2003;9:847-52.
12. Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV Type 1 Infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1452-8.
13. Pilcher CD, Eron JJ, Galvin S, Gay C, Cohen MS. Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention. *J Clin Invest* 2004;113:937-45.
14. Auvert B, Buve A, Lagarde E, Kahindo M, Chege J, Rutenberg N, et al. Study Group on the Heterogeneity of HIV Epidemics in African Cities. Male circumcision and HIV infection in four cities in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15(Suppl 4):S31-S40.
15. Msuya SE, Mbizvo E, Stray-Pedersen B, Sundby J, Sam NE, Hussain A. Reproductive tract infections and the risk of HIV among women in Moshi, Tanzania. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:886-93.
16. Martin HL, Richardson BA, Nyange PM, Lavreys L, Hillier SL, Chohan B, et al. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis* 1999;180:1863-8.
17. Dragic T. An overview of the determinants of CCR5 and CXCR4 co-receptor function. *J Gen Virol* 2001;82:1807-14.
18. Hu J, Gardner MB, Miller CJ. Simian immunodeficiency virus rapidly penetrates the cervicovaginal mucosa after intravaginal inoculation and infects intraepithelial dendritic cells. *J Virol* 2000;74:6087-95.
19. Zhang Z, Schuler T, Zupancic M, Wietgreffe S, Staskus KA, Reimann KA, et al. Sexual transmission and propagation of SIV and HIV in resting and activated CD4+ T cells. *Science* 1999;286:1353-7.
20. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.

21. Gascon RL, Narváez AB, Zhang R, Kahn JO, Hecht FM, Herndier BG, et al. Increased HLA-DR expression on peripheral blood monocytes in subsets of subjects with primary HIV infection is associated with elevated CD4 T-cell apoptosis and CD4 T-cell depletion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:146-53.
22. Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. *Nature Med* 2003;9:853-60.
23. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Simon MA, Lifton MA, Lin W, et al. Effect of humoral immune responses on controlling viremia during primary infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Virol* 2003;77:2165-73.
24. Vittecoq D, Chevret S, Morand-Joubert L, Heshmati F, Audat F, Bary M, et al. Passive immunotherapy in AIDS: a double-blind randomized study based on transfusions of plasma rich in anti-human immunodeficiency virus 1 antibodies vs. transfusions of seronegative plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1195-9.
25. Mascola JR, Stiegler G, VanCott TC, Katinger H, Carpenter CB, Hanson CE, et al. Protection of macaques against vaginal transmission of a pathogenic HIV-1/SIV chimeric virus by passive infusion of neutralizing antibodies. *Nat Med* 2000;6:207-10.
26. Nishimura Y, Igarashi T, Haigwood NL, Sadjadpour R, Donau OK, Buckler C, et al. Transfer of neutralizing IgG to macaques 6 h but not 24 h after SHIV infection confers sterilizing protection: implications for HIV-1 vaccine development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:15131-6.
27. Letvin N, Walker B. Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus infections. *Nature* 2003;9:861-6.
28. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995;270:1811-5.
29. Cocchi F, DeVico AL, Yarchoan R, Redfield R, Cleghorn F, Blattner WA, et al. Higher macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta levels from CD8+ T cells are associated with asymptomatic HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:13812-7.
30. Zhang L, Yu W, He T, Yu J, Caffrey RE, Dalmasso EA, et al. Contribution of human alpha-defensin 1, 2, and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science* 2002;298:995-1000.
31. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999;283:857-60.
32. Barouch DH, Santra S, Schmitz JE, Kuroda MJ, Fu TM, Wagner W, et al. Control of viremia and prevention of clinical AIDS in rhesus monkeys by cytokine-augmented DNA vaccination. *Science* 2000;290:486-92.
33. Ortiz GM, Nixon DF, Trkola A, Binley J, Jin X, Bonhoeffer S, et al. HIV-1 specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of highly antiretroviral therapy. *J Clin Invest* 1999;104:R13-8.
34. Liu C, Carrington M, Kaslow RA, Gao X, Rinaldo CR, Jacobson LP, et al. Association of polymorphisms in human leukocyte antigen class I and transporter associated with antigen processing genes with resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2003;187:1404-10.
35. Gao X, Nelson GW, Karacki P, Martin MP, Phair J, Kaslow R, et al. Effect of a single amino acid change in MHC class I molecules on the rate of progression to AIDS. *N Engl J Med* 2001;344:1668-75.
36. Migueles SA, Sabbaghian MS, Shupert WL, Bettinotti MP, Marincola FM, Martino L, et al. HLA B\*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:2709-14.
37. Goulder PJ, Brander C, Tang Y, Tremblay C, Colbert RA, Addo MM, et al. Evolution and transmission of stable CTL escape mutations in HIV infection. *Nature* 2001;412:334-8.
38. Parren PW, Moore JP, Burton DR, Sattentau QJ. The neutralizing antibody response to HIV-1: viral evasion and escape from humoral immunity. *AIDS* 1999;13(Suppl A):S137-S62.
39. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Spina CA, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997;278:1291-5.
40. Pomerantz RJ. Reservoirs of human immunodeficiency virus type 1: the main obstacles to viral eradication. *Clin Infect Dis* 2002;34:91-7.
41. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985;1:537-40.
42. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;125:257-64.
43. Bollinger RC, Brookmeyer RS, Mehendale SM, Paranjape RS, Shepherd ME, Gadkari DA, et al. Risk factors and clinical presentation of acute primary HIV infection in India. *JAMA* 1997;278:2085-9.
44. Tindall B, Cooper DA, Donovan B, Penny R. Primary human immunodeficiency virus infection. Clinical and serologic aspects. *Infect Dis Clin North Am* 1988;2:329-41.
45. Vanhems P, Dassa C, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Vizzard J, et al. Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:99-106.
46. Lafeuillade A, Chaffanjon P, Pellegrino P, Andreotti D, Filippi JF, Barrere B, et al. Oesophageal candidiasis in primary HIV infection. *Eur J Med* 1992;1:126.
47. Pena JM, Martínez-López MA, Arnalich F, Barbado FJ, Vázquez JJ. Esophageal candidiasis associated with acute infection due to human immunodeficiency virus: case report and review. *Rev Infect Dis* 1991;13:872-5.
48. Mateos Rodríguez F, Fuertes Martín A, Marcos Toledano M, Jiménez López A. Primary HIV infection with esophageal candidiasis and acute toxoplasmosis. *An Med Interna* 1998;1:50-1.
49. Szabo S, James CW, Telford G. Unusual presentations of primary human immunodeficiency virus infection. *AIDS Patient Care STDS* 2002;16:251-4.
50. Moss PJ, Read RC, Kudesia G, McKendrick MW. Prolonged cryptosporidiosis during primary HIV infection. *J Infect* 1995;30:51-3.
51. Vento S, Di Perri G, Garofano T, Concia E, Bassetti D. *Pneumocystis carinii* pneumonia during primary HIV-1 infection. *Lancet* 1993;342:24-5.
52. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002;16:1119-29.
53. Lavreys L, Thompson ML, Martin HL Jr, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Bwayo JJ, et al. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: clinical manifestations among women in Mombasa, Kenya. *Clin Infect Dis* 2000;30:486-90.
54. Vanhems P, Voirin N, Hirschel B, Cooper DA, Vizzard J, Carr A, et al. Brief report: incubation and duration of specific symptoms at acute retroviral syndrome as independent predictors of progression to AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:542-4.
55. Vanhems P, Hirschel B, Phillips AN, Cooper DA, Vizzard J, Brassard J, et al. Incubation time of acute human immunodeficiency virus (HIV) infection and duration of acute HIV infection are independent prognostic factors of progression to AIDS. *J Infect Dis* 2000;182:334-7.
56. Blattner WA, Ann Oursler K, Cleghorn F, Charurat M, Sill A, Bartholomew C, et al. Rapid clearance of virus after acute HIV-1 infection: correlates of risk of AIDS. *J Infect Dis* 2004;189:1793-801.
57. Altfeld M, Addo MM, Rosenberg ES, Hecht FM, Lee PK, Vogel M, et al. Influence of HLA-B\*57 on clinical presentation and viral control during acute HIV-1 infection. *AIDS* 2003;17:2581-91.
58. 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.
59. Lima J, Ribera A, García-Bragado F, Monteagudo M, Martín-Vega C, Bastida MT. Antiplatelet antibodies in primary infection by human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1987;106:333.
60. Flemmer M, Oldfield EC 3rd, Melek BH. Acute retroviral disease masquerading as bacterial sepsis: the "bands" play on. *South Med J* 1996;89:354-5.
61. Pett SL, Dore GJ, Fielden RJ, Cooper DA. Cyclical hepatitis and early liver cirrhosis after hepatitis C seroconversion during pulsed antiretroviral therapy for primary HIV-1. *AIDS* 2002;16:2364-5.
62. Verma S, Micsa E, Estanislao L, Simpson D. Neuromuscular complications in HIV. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:62-7.
63. Zunders J, Carr A, McNally L, Penny R, Cooper DA. Effects of primary HIV-1 infection on subsets of CD4+ and CD8+ T lymphocytes. *AIDS* 1995;9:561-6.
64. Gascon RL, Narváez AB, Zhang R, Kahn JO, Hecht FM, Herndier BG, et al. Increased HLA-DR expression on peripheral blood monocytes in subsets of subjects with primary HIV infection is associated with elevated CD4 T-cell apoptosis and CD4 T-cell depletion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:146-53.
65. Biglino A, Sinicco A, Forno B, Pollono AM, Sciandra M, Martini C, et al. Serum cytokine profiles in acute primary HIV-1 infection and in infectious mononucleosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78:61-9.
66. Vanhems P, Allard R, Cooper DA, Perrin L, Vizzard J, Hirschel B, et al. Acute human immunodeficiency virus type 1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive? *Clin Infect Dis* 1997;24:965-70.
67. Walensky RP, Rosenberg ES, Ferraro MJ, Losina E, Walker BD, Freedberg KA. Investigation of primary human immunodeficiency virus infection in patients who test positive for heterophile antibody. *Clin Infect Dis* 2001;33:570-2.
68. Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 2001;134:25-9.
69. Kessler HA, Blaauw B, Spear J, Paul DA, Falk LA, Landay A. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in seronegative homosexuals presenting with an acute viral syndrome. *JAMA* 1987;258:1196-9.
70. Thorstensson R, Andersson S, Lindback S, Dias F, Mhalu F, Gaines H, et al. Evaluation of 14 commercial HIV-1/HIV-2 antibody assays using serum

- panels of different geographical origin and clinical stage including a unique seroconversion panel. *J Virol Methods* 1998;70:139-51.
71. Weber B, Meier T, Enders G. Fourth generation human immunodeficiency virus (HIV) screening assays with an improved sensitivity for p24 antigen close the second diagnostic window in primary HIV infection. *J Clin Virol* 2002;25:357-9.
  72. Delforge ML, Dolle N, Hermans P, Liesnard C. Delayed HIV primary infection diagnosis with a fourth-generation HIV assay. *AIDS* 2002;16:128-30.
  73. Mukadi BK, Vandercam B, Bodeus M, Moreau M, Goubau P. An HIV seroconversion case:unequal performance of combined antigen/antibodies assays. *AIDS* 2002;16:127-8.
  74. Lindback S, Thorstensson R, Karlsson AC, Von Sydow M, Flamholz L, Blaxhult A, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. *AIDS* 2000;14:2333-9.
  75. Gupta SB, Gill ON, Graham C, Grant AD, Rogers PA, Murphy G. What a test for recent infection might reveal about HIV incidence in England and Wales. *AIDS* 2000;14:2597-601.
  76. Merson MH. Early detection: the next steps. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25(Suppl 2):S157-S9.
  77. Janssen RS, Satten GA, Stramer SL, Rawal BD, O'Brien TR, Weiblen BJ, et al. New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. *JAMA* 1998;280:42-8.
  78. Constantine NT, Sill AM, Jack N, Kreisel K, Edwards J, Cafarella T, et al. Improved classification of recent HIV-1 infection by employing a two-stage sensitive/less-sensitive test strategy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:94-103.
  79. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003;17:1871-9.
  80. Shafer RW. Genotypic testing for human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:247-77.
  81. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier A, et al. Antiretroviral drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002;347:385-94.
  82. Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, Liu L, Liegler T, Petropoulos CJ, et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistant among recently infected persons. *JAMA* 2002;288:181-8.
  83. Simon V, Hogan C, Louie M, Vasan S, Rowe L, Padte N, et al. Frequency of transmitted drug resistance and identification of phylogenetic clusters in a homogenous cohort of newly infected individuals. Abstract 504. 10th Conference on retrovirus and opportunistic infections. 2003. Disponible en: <http://www.retroconference.org/2003>.
  84. Chaix ML, Descamps D, Deveau C, Schenneider V, Harzic M, Tamalet C, et al. Antiretroviral resistance, molecular epidemiology and response to initial therapy among patients with HIV-1 primary infection in France (1999-2000). Abstract 166. XI International HIV Drug Resistance Workshop. *Antiviral Therapy* 2002;7:S138.
  85. Briones C, Pérez Olmeda M, Rodríguez C, Del Romero J, Hertogs K, Soriano V. Primary genotypic and phenotypic HIV-1 drug resistant in recent seroconverters in Madrid. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:145-50.
  86. De Mendoza C, Del Romero J, Rodríguez C, Corral A, Soriano V. Decline in the rate of phenotypic resistance to ARV drugs in recent HIV seroconverters in Madrid. *AIDS* 2002;16:1830-2.
  87. Wensing AM, Van de Vijver DA, Asjo B, Balotta ??, Camacho R, De Luca A, et al. Analyses from more than 1600 new diagnosed patient with HIV from 17 European Countries show that 10% of the patients carry primary drug resistance: The CATCH study. Oral Late Breakers. 2<sup>a</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris: Julio 2003 ([www.IAS.se](http://www.IAS.se)).
  88. Violin M, Forbici F, Cotzzi-Lepri A, Velleca R, Bertoli A, Riba C, et al. Primary HIV-1 resistance in recently and chronically infected individuals of the Italian Cohort naive for Antiretrovirals. *J Biol Regul Homeos Agents* 2002;16:37-43.
  89. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, et al. Antiretroviral drugs resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002;347:385-94.
  90. UK Collaborative Group on Monitoring the transmission of HIV Drug Resistance. Analysis of prevalence of HIV-1 drug resistance in primary infection in the United Kingdom. *BMJ* 2001;322:1087-8.
  91. Gatell JM, Blanco JL, Alcami J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL, et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:53-60.
  92. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003;37:113-28.
  93. Chan KC, Galli RA, Montaner JS, Harrigan PR. Prolonged retention of drug resistance mutations and rapid disease progression in the absence of therapy after primary HIV infection. *AIDS* 2003;17:1256-8.
  94. Barbour JD, Hecht FM, Wrin T, Liegler TJ, Ramstead CA, Busch MP, et al. Persistence of primary drug resistance among recently HIV-1 infected adults. *AIDS* 2004;18:1683-9.
  95. Barbour JD, Hecht FM, Wrin T, Segal MR, Ramstead CA, Liegler TJ, et al. Higher CD4+ T cell counts associated with low viral pol replication capacity among treatment-naive adults in early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2004;190:251-6.
  96. Markowitz M, Vesanen M, Tenner-Racz K, Cao J, Binley JM, Chaundry R, et al. The effect of commencing antiretroviral therapy soon after human immunodeficiency virus type 1 infection on viral replication and antiviral immune responses. *J Infect Dis* 1999;179:527-37.
  97. Schiffer V, Deveau C, Meyer L, Iraqui I, Nguyen-Wartel A, Chaix ML, et al. Recent changes in the management of primary HIV-1 infection: results from the French PRIMO cohort. *HIV Med* 2004;5:326-33.
  98. Cohen DE, Walker BD. Human immunodeficiency virus pathogenesis and prospects for immune control in patients with established infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:1756-68.
  99. Oxenius A, Fidler S, Brady M, Dawson SJ, Ruth K, Easterbrook PJ, et al. Variable fate of virus-specific CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Eur J Immunol* 2001;31:3782-8.
  100. Oxenius A, Yerly S, Ramirez E, Phillips RE, Price DA, Perrin L. Distribution of functional HIV-specific CD8 T lymphocytes between blood and secondary lymphoid organs after 8-18 months of antiretroviral therapy in acutely infected patients. *AIDS* 2001;15:1653-6.
  101. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, Mukherjee JS, Hecht FM, Eldridge RL, et al. Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med* 2001;193:169-80.
  102. Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS* 2004;18:709-18.
  103. Voirin N, Smith D, Routy JP, Legault M, Baratin D, Trepo C, et al. Effect of Treatment during versus after acute retroviral syndrome (ARS) on HIV Viral Load and CD4 Cell Counts within 3 Years of Infection. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2004 [Abstract 23].
  104. Kinloch-De Loes S, Hirschel BJ, Hoen B, Cooper DA, Tindall B, Carr A, et al. Controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;333:408-13.
  105. Niu MT, Bethel J, Holodniy M, Standiford HC, Schnittman SM. Zidovudine treatment in patients with primary (acute) human immunodeficiency virus type 1 infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. DATRI 002 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. *J Infect Dis* 1998;178:80-91.
  106. Kinloch-de Loes S, Perneger TV. Primary HIV infection: follow-up of patients initially randomized to zidovudine or placebo. *J Infect* 1997;35:111-6.
  107. Smith D, Berrey MM, Robertson M, Mehrotra D, Markowitz M, Perrin L, et al. Virological and immunological effects of combination antiretroviral therapy with zidovudine, lamivudine and indinavir during primary HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2000;182:950-4.
  108. Hoen B, Dumon B, Harzic M, Venet A, Dubeaux B, Lascoux C, et al. HA-ART initiated early in the course of the symptomatic primary HIV-1 infection: results of the ANRS 053 trial. *J Infect Dis* 1999;180:1342-6.
  109. Portsmouth S, Imami N, Pires A, Stebbing J, Hand J, Nelson M, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy is effective and well tolerated. *HIV Med* 2004;5:26-9.
  110. Berrey MM, Shacker T, Collier AC, Shea T, Brodie SJ, Mayers D, et al. Treatment of Primary Immunodeficiency Virus type 1 Infection with Potent Antiretroviral Therapies Reduces Frequency of Rapid Progression to AIDS. *J Infect Dis* 2001;183:1466-75.
  111. Miller J, Carr A, Smith D, Emery S, Law MG, Grey P, et al. Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *Aids* 2000;14:2406-7.
  112. Goujard C, Boufassa F, Deveau C, Laskri D, Meyer L. Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-infected patients treated during primary infection. *AIDS* 2001;15:282-4.
  113. Narciso P, Tozzi V, D'Offizi G, De Carli G, Orchi N, Galati V, et al. Metabolic and morphologic disorders in patients treated with highly active antiretroviral therapy since primary HIV infection. *Ann N Y Acad Sci* 2001;946:214-22.
  114. Girard PM, Schneider V, Dehee A, Mariot P, Jacomet C, Delphin N, et al. Treatment interruption after one year of triple nucleoside analogue therapy for primary HIV infection. *AIDS* 2001;15:275-7.
  115. Markowitz M, Jin X, Hurler A, Simon V, Ramratnam B, Louie M, et al. Discontinuation of antiretroviral therapy commenced early during the course of HIV-1 infection, with or without adjunctive vaccination. *J Infect Dis* 2002;186:634-43.

116. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, Bazmi H, Detels R, Rinaldo CR, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 2000;181:872-80.
117. Fidler S, Oxenius A, Brady M, Clarke J, Copley I, Babiker A., et al. Virological and immunological effects of short course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS* 2002;16:2049-54.
118. Anónimo. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. The CASCADE Collaboration. Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* 2000;355:1158-9.
119. Lisiewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, Jessen H, Lopalco L, Siliciano R, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999;340:1683-4.
120. Rosenberg ES, Altfield M, Poon SH, Phillips MN, Wikes BM, Elridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;407:523-6.
121. Lori F, Lewis MG, Xu J, Varga G, Zinn DE Jr, Crabbs C, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000;290:1591-3.
122. Kaufmann D, Lichterfeld M, Altfield M, Allen T, Johnston M, Lee P, et al. Limited durability of immune control following treated acute HIV infection. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2004 [Abstract 24].
123. Hoen B, Fournier I, Charreau I, Lacabaratz C, Burgard M, Arvieux C, et al. Final Results of the Multicenter Prospective PRIMSTOP Pilot Trial. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco: February 8-11, 2004 [Abstract 395].
124. Miró JM, Plana M, García F, Ortiz GM, Maleno MJ, Arnedo M, et al. Structured treatment interruptions (STI) in patients receiving HAART within 90 days after onset of primary HIV-1 infection (PHI) symptoms: spontaneous control of viremia in only one third of cases after four cycles off therapy. XIV International AIDS Conference. Barcelona, 2002 [Abstract ThOrB1437].
125. Miró JM, Plana M, García F, Ortiz GM, Maleno MJ, Sued O, et al. Low-dose daily IL-2 combined with structured treatment interruptions (STI) did not increase the HIV-1-specific T-cell responses in patients receiving HAART with 90 days after onset primary HIV-1 infection (PHI) symptoms. XV International AIDS Conference. Bangkok: July 11-16, 2004 [Abstract WePeB5690].
126. Tremblay CL, Hicks JL, Sutton L, Giguel F, Flynn T, Johnston M, et al. Antiretroviral resistance associated with supervised treatment interruptions in treated acute HIV infection. *AIDS* 2003;17:1086-9.
127. Ravot E, Tambussi G, Jessen H, Tinelli C, Lazzarin A, Lisiewicz J, et al. Effects of hidroxiurea on T cell count changes during primary HIV infection. *AIDS* 2000;14:619-22.
128. Zala C, Salomon H, Ochoa C, Kijak G, Federico A, Perez H, et al. Higher rate of toxicity with no increased efficacy when hydroxyurea is added to a regimen of stavudine plus didanosine and nevirapine in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 29:368-73.
129. Rizzardi GP, Harari A, Capiluppi B, Tambussi G, Ellfsen K, Ciuffreda D, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with ciclosporin A coupled with HAART. *J Clin Invest* 2002;109:681-8.
130. Emilie D, Burgard M, Lascoux Combre C, Laughlin M, Krzywick R, Pignosn C, et al. Early control of HIV replication in primary HIV-Infection treated with antiretroviral drugs and pegylated IFN alpha: results from the Primoferon A (ANRS 086) Study. *AIDS* 2001;15:1435-7.
131. Dybul M, Hidalgo B, Chun TW, Belson M, Migueles SA, Justement JS, et al. Pilot study of the effects of intermittent interleukin-2 on human immunodeficiency virus specific responses in patients treated during recently acquired HIV infection. *J Infect Dis* 2002;185:61-8.
132. Lufellade A, Poggi C, Chadapaud S, Hittinger G, Khiri H, Halfon P, et al. Impact of immune interventions on proviral HIV-1 DNA decay in patients receiving HAART. *HIV Med* 2001;2:189-94.
133. Kulkosky J, Nunnari G, Otero M, Calarota S, Dornadula G, Zhang H, et al. Intensification and stimulation therapy for human immunodeficiency virus type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive highly active antiretroviral therapy. *Infect Dis* 2002;15:186:1403-11.
134. Shiver JW, Fu TM, Chen L, Casimiro DR, Davies ME, Evans RK, et al. Replication-incompetent adenoviral vaccine vector elicits effective anti-immunodeficiency-virus immunity. *Nature* 2002;415:331-5.
135. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003;9:27-32.
136. Kinloch S, Perrin L, Hoen B, Lampe F, Phillips A, Goh L, et al. Evaluation of 2 therapeutic HIV vaccination regimens in HAART-treated primary HIV infection subjects following analytical treatment interruption: QUEST PROB3005, a randomized, placebo-controlled study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2004 [Abstract 168].
137. Cooper D, Workman C, Puls R, Bloch M, Baker D, Bodsworth N, et al. Randomized, placebo-controlled, phase 1/2. A evaluation of the safety, biological activity and antiretroviral properties of an avipox virus vaccine expressing HIV gag-pol and interferon-gamma in HIV-1 infected subjects. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 2004 [Abstract 169].
138. Jost S, Bernard MC, Kaiser L, Yerly S, Hirschel B, Samri A, et al. A patient with HIV-1 superinfection. *N Engl J Med* 2002;347:731-6.
139. Gottlieb GS, Nickle DC, Jensen MA, Wong KG, Grobler J, Li F, et al. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression. *Lancet* 2004; 363:619-22.
140. Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Disponible en: <http://www.hivatis.org>. Revised March 23, 2004.
141. EACS Euroguidelines Group. European guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. *AIDS* 2003;17 (Suppl 2):S3-S6.
142. Pozniak A, Gazzard B, Anderson J, Babiker A, Churchill D, Collins S, et al. British HIV Association. Guidelines for the treatment of HIV diseases with ARV therapy 2003. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2003;4(Suppl 1):1-41.
143. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, 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 (octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Diciembre 2004 (en prensa).
144. Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, Oleske JM, Libman H, Currier JS, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2004; 39:609-29.

## NOTA

Los artículos publicados en la sección "Formación Médica Continuada" forman parte de grupos temáticos específicos (antibiograma, antimicrobianos, etc.). Una vez finalizada la publicación de cada tema, se irán presentando al Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) para la obtención de créditos.

Una vez concedida la acreditación, ésta se anunciará oportunamente en la Revista y se abrirá un período de inscripción gratuito para los socios de la SEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante 1 mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.

### RELACIÓN DE SERIES ACREDITADAS:

"Actualización en antimicrobianos" (2003).

Disponible en <http://www.doyma.es/eimc/formacion>

19 oct. / 30 nov. 2004

## ANEXO 1. Análisis en el diagnóstico y tratamiento de la infección aguda por el VIH-1

1. **Con respecto a la importancia de detectar la primoinfección en pacientes infectados por el VIH, señale la afirmación falsa:**
  - a) Es importante para disminuir la transmisión de la infección, ya que en este período las tasas son mayores.
  - b) Es importante para identificar e iniciar tratamiento en los pacientes con serología positiva para VHC ya que son los que progresan a sida más rápido.
  - c) Permite estimar la prevalencia de resistencia a fármacos antivirales en la comunidad.
  - d) Permite explorar *in vivo* los mecanismos inmunopatológicos involucrados en la fisiopatología de la infección por VIH.
  - e) Es importante para evaluar la incidencia de nuevas infecciones y reforzar medidas preventivas en los grupos más afectados.
2. **¿Cuál es la afirmación correcta?**
  - a) El 60% de los pacientes con infección aguda por VIH presentan un síndrome mononucleósido típico (fiebre, faringitis y adenopatías).
  - b) Los pacientes con mononucleosis infecciosa tienen con mucha frecuencia un resultado falsamente positivo para VIH.
  - c) Más del 60% de los pacientes con infecciones aguda por VIH tienen un resultado falsamente positivo para VEB.
  - d) Aunque un monotest puede dar falsamente positivo en un paciente con infección aguda esto sucede en menos del 2% de los casos, y estos pacientes presentan serología anti-VCA IgM negativa.
  - e) La afección faringoamigdal en la infección aguda por VIH es exclusivamente exudativa e imposible de distinguir de la mononucleosis infecciosa.
3. **¿De las siguientes combinaciones de síntomas cuál tiene la mayor especificidad con una sensibilidad de alrededor del 50% para detectar una primoinfección por VIH?**
  - a) Adenopatías inguinales y exantema.
  - b) Fiebre, diarrea y úlceras orales.
  - c) Fiebre y úlceras genitales.
  - d) Fiebre y exantema.
  - e) Fiebre y meningitis aséptica.
4. **¿Qué método o combinación de métodos diagnósticos es más útil para detectar una infección aguda por VIH en un paciente con controles serológicos periódicos para VIH, con resultados siempre negativos, el último hace un mes, y que presenta fiebre de 4 días de evolución, astenia marcada que lo obliga a estar en cama, faringitis y un discreto exantema en tronco y que refiere una exposición sexual sin protección, la última hace 2 semanas?**
  - a) Carga viral y antígeno p24.
  - b) Carga viral.
  - c) Antígeno p24 y *Western blot*.
  - d) Carga viral y ELISA para VIH.
  - e) Detuned.
5. **Con respecto a la pregunta anterior: ¿qué resultado sugiere una infección aguda de menos de 4 semanas de duración?**
  - a) ELISA no reactivo y *Western blot* negativo.
  - b) Antígeno p24 positivo y *Western blot* positivo.
  - c) ELISA no reactivo y CV detectable con valores mayores de 10.000 copias/ml.
  - d) ELISA reactivo y CV detectable con valores mayores de 10.000 copias/ml.
  - e) ELISA no reactivo y Detuned reactivo.
6. **Entre las siguientes afirmaciones ¿cuál es la incorrecta?**
  - a) La prueba de ELISA se positiviza habitualmente al mes de la exposición.
  - b) La prueba de *Western blot* se positiviza habitualmente entre 45 y 90 días de la exposición.
  - c) El antígeno p24 aparece en forma transitoria habitualmente entre la primera y segunda semana de la exposición.
  - d) La CV se positiviza habitualmente entre la cuarta y la séptima semana de la exposición.
  - e) El Detuned es no reactivo los primeros meses de la infección.
7. **Con respecto a la transmisión de resistencias durante la infección por VIH, señale la afirmación incorrecta:**
  - a) La prevalencia de resistencia en pacientes con infección aumenta en forma constante desde el año 1999.
  - b) Con algunas diferencias geográficas menores, la prevalencia de resistencia en pacientes con infección aguda en Europa se mantiene estable desde la aparición del TARGA.
  - c) La prevalencia de resistencia en pacientes con infección aguda en España se sitúa en los últimos años en cifras entre el 10 y el 15%.
  - d) La resistencia genotípica puede persistir durante varios meses después de la transmisión.
  - e) En los pacientes con diagnóstico de infección aguda o reciente se recomienda realizar un genotipo para VIH.
8. **Las recomendaciones actuales indican:**
  - a) Iniciar tratamiento en todos los pacientes con una infección por VIH de menos de un año de duración.
  - b) Iniciar tratamiento a los pacientes con síntomas graves.
  - c) Ofrecer tratamiento a los pacientes con infección aguda en el contexto de ensayos clínicos.
  - d) Sólo tratar los pacientes que demuestren que no tienen resistencia a fármacos antirretrovirales.
  - e) b) y c) son correctas.
9. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre las potenciales ventajas de iniciar TAR en fase aguda es incorrecta?**
  - a) Podría reducir los reservorios virales.
  - b) Disminuye la posibilidad de transmisión.
  - c) Disminuye las respuestas específicas inmunitarias anti-VIH.
  - d) Detiene el deterioro inmunitario.
  - e) Disminuye los síntomas.
10. **Con respecto a los estudios de tratamiento de paciente con infección aguda por VIH señale la afirmación correcta:**
  - a) Varios estudios aleatorizados demuestran que es mejor iniciar el tratamiento en fase aguda en comparación a iniciarlo en la fase crónica.
  - b) En estudios aleatorizados, un año de tratamiento seguido de suspensión ha sido eficaz para controlar la infección sin tratamiento a largo plazo.
  - c) Los programas de paradas estructuradas permiten el control inmunológico de la replicación viral en ausencia de tratamiento en la mayoría de pacientes de forma sostenida.
  - d) La frecuencia de aparición de efectos adversos en estos pacientes es mucho menor que en los pacientes con infección crónica.
  - e) La evidencia disponible hasta el momento no permite recomendar tratamiento antirretroviral a todos los pacientes con infección aguda.