

La historia natural de la infección por VIH.

Caroline A. Sabin y Jens D. Lundgren

Curr Opin VIH SIDA . 2013 jul; 8 (4): 311–317.

Resumen

Propósito de la revisión

Para revisar la literatura reciente publicada en tres áreas: control progresivo / no viral a largo plazo; predictores de la carga viral de punto de referencia / progresión de la enfermedad; y el impacto potencial de la terapia antirretroviral (ART) en la infección temprana por VIH.

Hallazgos recientes

El curso natural de la infección por VIH no tratada varía ampliamente con algunos individuos VIH positivos capaces de mantener altos recuentos de células CD4 y / o una carga viral suprimida en ausencia de ART. Aunque son similares, es probable que los procesos mecanicistas subyacentes que conducen a la no progresión a largo plazo y el control viral difieran. Se espera que los esfuerzos de investigación continuos concertados identifiquen los factores del hospedador que están relacionados causalmente con estos fenotipos, lo que brindará oportunidades para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento o prevención. Aunque hay cada vez más pruebas de que el inicio de la TAR durante la infección primaria puede prevenir el deterioro inmunológico que, de lo contrario, se vería en la infección por VIH no tratada, estudios recientes no abordan los beneficios clínicos a largo plazo de la TAR en esta etapa tan temprana.

Resumen

Una mejor comprensión de las influencias relativas de los factores víricos, del huésped y ambientales en el curso natural de la infección por el VIH tiene el potencial de identificar nuevos objetivos para la intervención para prevenir y tratar a las personas infectadas con el VIH.

Palabras clave: tratamiento antirretroviral, progresión de la enfermedad, control de élite, no progresión a largo plazo, historia natural, infección primaria por VIH

INTRODUCCIÓN

En los primeros días de la epidemia del VIH, el conocimiento sobre la historia natural del VIH se acumuló rápidamente. Sin embargo, el uso generalizado de la terapia antirretroviral efectiva (ART) trajo un cambio en el enfoque de la comunidad de investigación, alejando de los estudios de historia natural a los de la infección tratada. Sin embargo, en los últimos años hemos visto muchos avances en nuestro conocimiento sobre historia natural. Para los fines de esta revisión, nos centraremos en tres áreas de relevancia para el tratamiento de los médicos: la no progresión a largo plazo y el control viral; predictores del punto de ajuste de la carga viral y la progresión de la enfermedad; y el impacto potencial del tratamiento antirretroviral en la infección temprana por VIH.

AUSENTES NO PROGRESORES Y CONTROLADORES DE ELITE

The natural course of untreated HIV infection varies widely. The past decade has seen considerable interest in the identification of subgroups of HIV-positive persons who exhibit distinct patterns of disease progression. It is hoped that the information obtained through the identification of such individuals might provide insight for the development of vaccines and novel treatment approaches.

Los no progresores a largo plazo (LTNP, por sus siglas en inglés) son personas que permanecen asintomáticas durante un período prolongado de tiempo sin tratamiento antirretroviral con un alto recuento de células CD4 (consulte las reseñas de Poropatich y Sullivan y Gaardbo *et al.* [1 , 2*]). Aunque se informa ampliamente que 1 a 5% de la población VIH-positiva es LTNP, estas estimaciones se complican por el hecho de que no existe una definición estandarizada de un LTNP y, por lo tanto, se usan definiciones (y la forma en que se aplican) particularmente en presencia de la variación de seguimiento y el recuento de células CD4 irregularmente medidos) difieren ampliamente (Tabla (Tabla 1)1) [3 - 5 , 6* , 7 , 8]. Por ejemplo, Madec *et al.* [3] identificaron individuos asintomáticos que permanecieron sin tratamiento antirretroviral durante más de 8 años con un recuento de

células CD4 de más de 500 células / μ l; Usando esta definición, el 9% de su población clínica se identificó como LTNP. Usando una definición similar pero con solo 7 años de seguimiento, Okulicz *et al.* [4] reportaron una prevalencia de 5.02% en una cohorte militar. En contraste, solo el 0,4% de los pacientes en la base de datos del Hospital de Francia sobre el VIH fueron identificados como LTNP [5]. En un estudio del Reino Unido, Mandalia *et al.* [6] identificaron individuos asintomáticos sin tratamiento antirretroviral infectados con VIH durante más de 7 años. De 312 de estos pacientes, solo 50 tenían recuentos de células CD4 estables, y solo 13 tenían recuentos de células CD4 consistentemente en el rango normal. Por lo tanto, el LTNP representó solo el 0.2% de los pacientes que asistieron a la atención, una tasa mucho más baja que la reportada por Okulicz *et al.* , probablemente debido a la necesidad adicional de que los individuos tuvieran recuentos de células CD4 estables.

tabla 1. Definiciones de no progresores a largo plazo utilizados en estudios recientes

Autor (referencia)	Síntomas permitidos	ART permitido	Periodo de seguimiento	Requisito de CD4	Requisitos adicionales / comentarios	Prevalencia informada
Madec <i>et al.</i> [3]	Asintomático	No ARTE	> 8 años después de la primera prueba positiva de VIH	Todas ≥ 500 células / μ l	El estudio incluye una alta proporción de seroconvertidores conocidos	9.0%
Okulicz <i>et al.</i> [4]	Sin sida	No ARTE	> 7 años después del diagnóstico	Todas ≥ 500 células / μ l	-	5.0%
	Sin sida	No ARTE	> 10 años después del diagnóstico	Todas ≥ 500 células / μ l	-	2.0%
Grabar <i>et al.</i> [5]	Asintomático	No ARTE	> 8 años después del diagnóstico	Nadir > 500 células / μ l	Al menos tres evaluaciones de ARN CD4 y VIH disponibles en 5 años antes de 2005	22.3%
	Asintomático	No ARTE	> 8 años después del diagnóstico	Nadir > 600 células / μ l	Como anteriormente	11.4%
	Asintomático	No ARTE	> 8 años después del diagnóstico	Nadir > 600 células / μ l	Como antes, y una pendiente positiva de CD4 durante 5 años antes de 2005	2.8%
Mandalia <i>et al.</i> [6]	Asintomático	No ARTE	> 7 años después del diagnóstico	> 450 células / μ l	Pendiente estable de CD4 (≥ 0 células / μ l por año) durante todo el período de seguimiento	0.2%
Gaardbo <i>et al.</i> [7]	No se indica	No ARTE	> 10 años después del diagnóstico	> 350 células / μ l	Carga viral > 5000 copias / ml	N = 14, prevalencia no declarada
Ballana <i>et al.</i> [8]	No se indica	No ARTE	> 10 años después del diagnóstico	Todos > 500 células / μ l	Carga viral < 10 000 copias / ml	N = 155, prevalencia no declarada

ART, terapia antirretroviral.

KEY POINTS

- Despite the existence of several phenotypes associated with slowly progressing HIV infection, it is likely that virtually all HIV-positive individuals will eventually experience disease progression if left untreated.
 - Variation in viral characteristics, host defence responses (likely explained by variation in host genetics), and environmental factors may all contribute to the variation in the natural course of HIV infection.
 - If concerted research efforts are able to identify host factors that are causally related to viral control, this will provide insight for the development of therapeutic or preventive intervention strategies.
 - Further evidence has accrued that initiation of ART during primary infection may prevent the immunological deterioration that is the hallmark of untreated HIV infection, although the longer term clinical benefits of such an approach remain unclear.
 - Although there is global consensus of the benefits of initiating ART during chronic infection in those with HIV-related symptoms and/or a low CD4 cell count, such a consensus has not yet been reached for the initiation of ART in asymptomatic individuals with a CD4 cell count more than 350 cells/ μ l.
-

Box 1

El estado de LTNP se puede perder y, por lo tanto, la prevalencia informada de LTNP dentro de un estudio dependerá del período de seguimiento requerido. En el estudio de Madec [3], el estado de LTNP se perdió después de 8 años en 36 de los 60 LTNP; la pérdida del estado de LTNP generalmente se debió a la disminución de los recuentos de células CD4 y al inicio de la terapia antirretroviral, aunque un pequeño número de individuos experimentaron la enfermedad en estadio B / C en los Centros para el Control de Enfermedades. Los factores predictivos de la pérdida del estado de LTNP fueron un alto nivel basal de ADN del VIH y un aumento más rápido del ADN del VIH durante los primeros años de seguimiento, lo que sugiere la presencia de una replicación viral en curso (pero de bajo grado). De hecho, los niveles de ARN del VIH en plasma aumentaron en 0.04 log₁₀ Copias / ml por año durante los primeros 8 años posteriores al diagnóstico. Cuando el período requerido de seguimiento se incrementó de 7 a 10 años en una cohorte militar [4], la prevalencia del estado de LTNP se redujo de 5 a 2%. El hecho de que el estado de LTNP de una persona puede cambiar ha llevado a algunos a sugerir que, en lugar de representar a un grupo distinto de personas con VIH, es más probable que las personas con LTNP representen a las

personas en un extremo de la cola de una distribución Normal [6 "]. Como tal, es probable que virtualmente todas las personas VIH-positivas eventualmente experimenten la progresión de la enfermedad si no se tratan.

Más recientemente, el interés se ha desplazado hacia la identificación de individuos que pueden suprimir la replicación del VIH hasta tal punto que los niveles de carga viral siguen siendo indetectables en ausencia de TAR [9]. Estos individuos generalmente se conocen como controladores de élite o controladores virales.

En la cohorte militar descrita por Okulicz *et al.* [4] los controladores de elite se definieron como pacientes sin tratamiento antirretroviral infectados con VIH durante más de 12 meses con al menos tres determinaciones de ARN de VIH indetectables longitudinales.

Se permitió a los individuos tener niveles ocasionales de ARN del VIH de hasta 1000 copias / ml, siempre que estos episodios representaran la minoría de todas las determinaciones. Estos controladores de élite se distinguieron de los controladores virémicos en los que la mayoría de las cargas virales estaban en el rango de 1000 a 2000 copias / ml.

En total, el 0,6% de los 4586 individuos fueron identificados como controladores de élite y el 3,3% como controladores virémicos. El control virológico se estableció una mediana de 1 año después de la seroconversión, duró 846 y 1085 días en controladores de élite y controladores virémicos, respectivamente, y se asoció con un riesgo reducido de progresión clínica.

Curiosamente, aunque los controladores de élite experimentaron un aumento inicial en el recuento de células CD4 seguido de estabilización, los controladores virémicos generalmente experimentaron una pérdida de células CD4. Goujard *et al.* [10] confirmaron que el estado de los controladores de élite se estableció temprano después de la infección primaria en la cohorte Agence Nationale de Recherche sur le Sida PRIMO.

Si bien hay una clara superposición entre los grupos de controladores de LTNP y elite, no todos los LTNP tienen una carga viral suprimida, y no todos los controladores de élite tienen recuentos altos de células CD4. Además, el estado de LTNP no es necesariamente protector contra la progresión clínica. Un estudio inicial del grupo CASCADE [11] sugirió que el 15 y el 7% de los controladores de élite infectados con VIH durante más de 16 años tenían recuentos de células CD4 inferiores a 350 células / μ l o SIDA, respectivamente.

Un estudio más reciente del grupo [12] demostró que la proporción de controladores de élite con al menos un recuento de células CD4 inferior a 500 células / μ l varió entre 45 y 53%, según la definición de controladores de élite. Sedaghat *et al.* [13] notaron que las pendientes de CD4 en los controladores de élite variaban sustancialmente con tasas de pérdida de CD4 de hasta 53 células / μ l por año en algunos individuos.

Utilizando un ensayo de carga viral altamente sensible, Pereyra *et al.* [14] informaron que la carga viral mediana era de 2 copias / ml en 90 controladores de élite. La viremia de bajo nivel estaba presente en la mayoría de los controladores de élite; La pérdida de CD4 fue más común entre aquellos con viremia de bajo nivel que en aquellos sin virus detectable. Boufassa *et al.* [15] informaron que la progresión clínica e inmunológica en los controladores de élite estaba restringida a aquellos que experimentaban 'blips' de carga viral.

Más recientemente, Groves *et al.* [16 "] identificaron pacientes sin tratamiento antirretroviral que habían mantenido una carga viral inferior a 2000 copias / ml durante más de 12 meses. Los controladores típicos tuvieron un promedio de recuento de células CD4 reciente de más de 450 células / μ l (2.1% de la población), mientras que los controladores de discordia tuvieron un promedio de recuento de células CD4 recientes de menos de 450 células / μ l (0.6%).

Por lo tanto, en este estudio, el término controlador de discordia se usó para identificar a las personas que habían experimentado una pérdida de células CD4 a pesar del control viral. No hubo diferencias significativas en la carga viral o factores demográficos entre los dos grupos. Curiosamente, hubo una sugerencia de una mayor frecuencia de infección con el virus del subtipo C en los controladores de la discordia (40% de los pacientes) en comparación con toda la población clínica, de los cuales el 25,1% estaba infectado con el subtipo C;

Al igual que con LTNP, varios estudios han intentado identificar los factores asociados con el estado del controlador de élite. Yang *et al.* [17] consideraron los números relativos y absolutos de células T ingenuas en una cohorte de controladores de élite con recuentos de células CD4 normales o en disminución en individuos tratados con TAR. Las proporciones relativas de células T CD4 y CD8 vírgenes se redujeron en los controladores de élite, asemejándose a los patrones observados en individuos con infección por VIH progresiva no tratada.

Los autores concluyeron que la pérdida de células CD4 T ingenuas es una característica universal de los controladores de élite, a pesar de la capacidad de dichos individuos para mantener cargas virales indetectables. Chen *et al.* [18] sugirió, basándose en la experimentación in vitro, que los linfocitos naive CD4 de los controladores de élite eran menos susceptibles a la infección por VIH que los linfocitos de individuos progresistas o no infectados. Esta característica específica se vinculó con la regulación positiva de una quinasas celular (p21). Mahnke *et al.* [19 "] compararon a los pacientes que mantenían niveles bajos de viremia

(controladores) con aquellos que experimentaban progresión de la enfermedad dentro de los 2 años posteriores al diagnóstico (progresores rápidos) y con enfermedades progresivas que no requerían TAR (progresores lentos). Aunque los tipos de antígeno leucocitario humano (HLA) benéficos (HLA-B * 27, B * 57 y B * 58) se observaron con mayor frecuencia en los controladores (57%), también se expresaron en un 23% de los progresores lentos.

Los progresores tenían más probabilidades de estar coinfectados con el virus C del GB que los controladores, la coinfección con la cual algunos informaron previamente que se asociaba con una tasa más lenta de progresión de la enfermedad en la infección por VIH [20], pero la mutación CCR5 Δ32 se distribuyó de manera similar entre los grupos. La carga viral del VIH en el plasma no difirió entre los progresores, pero la carga viral asociada a las células aumentó en los progresores rápidos y disminuyó en los controladores.

Aunque la frecuencia de las células T CD38⁺ CD8⁺ fue un fuerte predictor de la progresión de la enfermedad en el primer año después de la infección por VIH, y fue suficiente para distinguir a los progresores de los controladores, esta medida por sí sola no pudo diferenciar entre los progresores rápidos y los lentos.

Como los dos grupos de individuos parecen ser clínicamente distintos, lo que sugiere diferencias en los procesos que conducen a la no progresión a largo plazo y el control de la élite, varios grupos de investigación han intentado investigar si existen diferencias demográficas o biológicas entre estos dos grupos de pacientes [4].

Groves *et al.* [16] informaron de una disminución más marcada del subconjunto de células T ingenuas en los controladores de discordia que en los controladores típicos, pero una tendencia hacia el aumento de las células CD4 de la memoria efectora activada en los controladores típicos.

La activación de células T CD8 se incrementó a un nivel similar (en comparación con los no controladores) en ambos grupos de controladores. Los autores concluyeron que a pesar de los recuentos de células CD4 más bajos en los controladores de discordia, su patrón de activación de células T CD8 se parecía más al de los controladores típicos. Al igual que con otros estudios, los controladores de discordancia tenían mayores cargas de ADN viral que los controladores típicos, lo que sugiere una replicación viral continua en este subgrupo.

Shaw *et al.* [21] compararon los controladores virales (individuos con carga viral <1000 copias / ml durante > 5 años) con los progresores virémicos lentos (individuos con una carga viral > 10 000 copias / ml pero que habían mantenido un recuento de células CD4 > 500 células / μl para > 7 años) y progresores virémicos (individuos infectados durante un tiempo similar con carga viral > 10 000 copias / ml pero recuento de células CD4 <500 células / μl).

Los progresores virémicos lentos tenían niveles más altos de marcadores de activación inmunitaria de la mucosa y un bajo número de Tregs de la mucosa, lo que sugiere que otros factores, además de la activación inmunitaria, explican este fenotipo. Gaardbo *et al.* [7] informaron que el LTNP tenía una mayor frecuencia de células CD4 y CD8 activadas en comparación con los controladores virales, pero niveles similares a los progresores. Ballana *et al.* [8] resultados confirmados de otros estudios [22] que muestran que un polimorfismo de un solo nucleótido 35 kb en sentido ascendente del gen *HLA-C* (-35C / T) está asociado con el estado de LTNP.

Activación CD4-HIV específica es una característica de control viral [23], pero, como se indicó anteriormente y revisado recientemente [24] (véase la Fig. Fig.1), muchos otros factores del huésped se han relacionado con este fenotipo, incluyendo factores de restricción celular como APOBEC, tetherin y el SAMHD1 recientemente identificado [25 , 26].

Además, varios factores virales también pueden desempeñar un papel, incluidas las eliminaciones o mutaciones con los genes virales [27] que puede tener un impacto en la capacidad del virus para replicarse. Se espera que los esfuerzos de investigación en curso coordinados aclaren si alguno de estos factores del hospedador está relacionado causalmente con el control viral o si simplemente refleja variaciones intrínsecas en la capacidad del virus para replicarse. Si algún huésped o factor viral tiene una influencia importante en la replicación viral, este descubrimiento abrirá un campo de posibilidades para mejorar o imitar estos factores del huésped como parte de una estrategia de intervención terapéutica o preventiva.

Mechanism

Viral factors (attenuated virus)

- Deletion of key regulatory gene

- Viral strains with mutations leading to decreased viral replicative capacity

Decreased susceptibility of target cells to HIV

- Genetic polymorphisms leading to reduced viral entry

- Intracellular factors inhibiting viral replication

- Inactivation of pathways leading to apoptosis

Innate immunity

- Improved NK cell function and stronger antibody-dependent cellular cytotoxicity

- Higher frequency and better antigen-presenting properties of dendritic cells

CD4 T cell subpopulations

- Better preservation of central memory CD4 T-cell compartment and maintenance of capacity to produce IL-2, IL-7 and IL-21

- Lower regulatory T-cell frequency

- Balance between Th17 CD4 T cells and regulatory T cells

Adaptive immunity

- HIV-specific CD4 T cells

- HIV-specific CD8 T cells

- Improved humoral responses

FIGURA 1- Mecanismos potenciales de la supresión viral en los controladores del VIH. Adaptado de [24].

OTROS PREDICTORES DE PUNTO DE CONJUNTO DE CARGA VIRAL Y PÉRDIDA DE CD4

La posibilidad de que pueda haber un vínculo entre el punto de ajuste de la carga viral y la carga viral de la pareja infectante fue planteada por Hecht *et al.* [28] que demostraron que en 24 pares de transmisión, la carga viral en el donante estaba estrechamente asociada con la carga viral en la presentación en la pareja seroconvertidora (coeficiente de correlación = 0,55). Utilizando un nuevo enfoque filogenético para determinar la heredabilidad, Alizon *et al.* [29] concluyeron que hasta la mitad de la variación en el punto de ajuste de la carga viral entre individuos en el Estudio de cohorte de VIH en Suiza podría ser hereditaria de sus parejas infectantes. Estas observaciones apoyan la idea de que el VIH tiene una capacidad replicativa intrínseca variable y sugieren que esta característica se mantiene después de la transmisión.

Los predictores del punto de ajuste de la carga viral fueron investigados por Lingappa *et al.* [30] en 141 seroconvertidores africanos. En el análisis multivariable, las cargas virales más altas en los socios de origen se asociaron con puntos de ajuste de carga viral más altos en los seroconvertidores. La proporción de variación en el punto de ajuste que podría atribuirse a la carga viral del socio fuente, después de controlar otros factores, fue del 6%. A pesar de esta baja proporción, los autores concluyeron que la carga viral del socio fuente era el factor predictivo más significativo del punto de ajuste de la carga viral en el seroconvertidor. Yue *et al.* [31] también observó la proporción relativamente pequeña de la varianza en el punto de ajuste de la carga viral que podría explicarse por la carga viral en el asociado de origen.

En un análisis de 195 pares de transmisión de Zambia, la carga viral en los socios fuente explicó solo alrededor del 2% de la varianza en los puntos de ajuste de la carga viral de los seroconvertidores. En general, el punto de ajuste de la carga viral fue una función de la carga viral del compañero de origen, el sexo del seroconvertidor, los alelos HLA clase I del seroconvertidor y el intercambio de alelos HLA-I entre socios en un par de transmisión. En conjunto, estos factores representaron hasta el 37% de la varianza en el punto de ajuste de la carga viral. Roberts *et al.* [32] informaron que la concentración de cinco citoquinas plasmáticas (IL-12p40, IL-12p70, IFN- γ , IL-7 e IL-15) predijo el 66% de la variación en el punto de ajuste de la carga viral en 40 mujeres sudafricanas. Grinsztejn *et al.* [33] informaron que las mujeres en el estudio de Evaluación prospectiva de antirretrovirales en entornos de recursos limitados (PEARLS) tenían una carga viral media preART inferior más baja que los hombres; mientras que la diferencia de sexo se relacionó con el recuento de células CD4, fue independiente del país y persistió en aquellos con un recuento de células CD4 inferior a 200 células / μ l.

Otros factores predictivos de la progresión de la enfermedad incluyen la transmisión de cepas resistentes del VIH [34] y la diversidad de la envoltura del virus en el individuo después de la seroconversión [35]. En el último

estudio, la diversidad viral en la posteroconversión de 1 año se asoció con una progresión acelerada hacia el SIDA clínico o un bajo recuento de células CD4, aunque no con el punto de ajuste de la carga viral en sí. Los autores no pudieron determinar si la diversidad viral es una causa directa de inmunodeficiencia o una consecuencia de la respuesta del individuo a la infección. En un estudio pequeño de 50, adultos crónicos, asintomáticos, sin tratamiento antirretroviral, procedentes del Reino Unido y China [36], la capacidad inhibitoria antiviral de CD8⁺ Las células T fueron altamente predictivas de la pérdida de células CD4 en la infección temprana por VIH. Audige *et al.* [37] informaron que los progresores rápidos (aquellos con un recuento de células CD4 <200 células / μ l dentro de 7,5 años) tuvieron recuentos de células CD4 posteroconversión significativamente más bajos que los progresores intermedios (7,5-12 años) o lentos (> 12 años); los progresores rápidos tenían densidades de CD4 en la superficie celular que disminuían más rápidamente que los progresores lentos.

TERAPIA ANTIRETROVIRAL DURANTE LA INFECCIÓN PRIMARIA DEL VIH

Existe un consenso global de que existe una relación beneficio / beneficio favorable para iniciar la terapia antirretroviral en pacientes con síntomas relacionados con el VIH o con un recuento de células CD4 inferior a 350 células / μ l. Debido al riesgo de progresión de la enfermedad en estos individuos, los beneficios del tratamiento antirretroviral superan cualquier riesgo potencial de reacciones adversas a los medicamentos. Tal beneficio favorable: la relación de riesgo aún no se ha establecido para iniciar el tratamiento antirretroviral más temprano en el curso de la infección en individuos asintomáticos.

Varias publicaciones recientes proporcionan evidencia adicional de que el inicio de la terapia antirretroviral durante la infección primaria puede prevenir el deterioro inmunológico, que de lo contrario se vería en la infección por VIH no tratada. En un estudio observacional, el 64% de los individuos que iniciaron el tratamiento antirretroviral durante la infección primaria mantuvieron un recuento de células CD4 de más de 900 células / μ l en comparación con solo el 34% de los que aplazaron el tratamiento del TAR para un momento posterior [38*].

En el ensayo de terapia antirretroviral de pulso corto en la seroconversión del VIH (SPARTAC, por sus siglas en inglés), 366 adultos con infección primaria fueron asignados al azar para recibir TAR o TAR a corto plazo (12 semanas) o a más largo plazo (48 semanas), o para diferir la TAR hasta las células CD4 el conteo disminuyó a menos de 350 celdas / μ l [39*].

El uso inmediato de la terapia antirretroviral redujo la posibilidad de experimentar un recuento de células CD4 de menos de 350 células / μ l mientras el paciente permanecía en tratamiento antirretroviral, pero no más allá de la duración del tratamiento. Usando datos de la colaboración observacional de CASCADE, Zugna *et al.* [40*] informaron que aunque los individuos que iniciaron el tratamiento dentro de los 12 meses posteriores a la seroconversión tenían más probabilidades de interrumpir la terapia que los que iniciaron el tratamiento durante una infección crónica, las tasas de fracaso virológico y el cambio de tratamiento fueron similares entre los dos grupos.

Aunque estos estudios demuestran que la terapia antirretroviral puede prevenir el deterioro del sistema inmunitario que, de otro modo, se vería sin tratamiento, no abordan si quienes inician la terapia antirretroviral durante la infección primaria experimentan algún beneficio clínico a largo plazo (en términos de reducción de la morbilidad o la mortalidad) este tratamiento, y por lo tanto si el hecho de permitir que los recuentos de células CD4 caigan a niveles más bajos, tendrá consecuencias negativas apreciables a corto o largo plazo. Desafortunadamente, dicha información solo se puede obtener a partir de estudios clínicos de punto final con el requisito de tamaños de muestra sustancialmente más grandes. El estudio en curso sobre la sincronización estratégica del tratamiento antirretroviral (START, por sus siglas en inglés) [41] pretende abordar esta cuestión.

CONCLUSIÓN

Aunque el curso clínico, inmunológico y virológico de la infección por VIH no tratada es variable, pocas personas seguidas durante más de 8 a 10 años permanecen sin ninguna evidencia de progresión de la enfermedad. La variación en las características virales, las respuestas de defensa del huésped (probablemente explicadas por la variación en la genética del huésped) y los factores ambientales pueden contribuir a la variación en el curso natural de la infección por VIH. Está surgiendo una mejor comprensión de la influencia relativa de estos factores. Esta línea de investigación tiene el potencial de identificar nuevos objetivos de intervención para prevenir y tratar a las personas infectadas por el VIH.

Conflictos de interés

JDL es miembro de los comités directivos ejecutivos y científicos de la red INSIGHT que actualmente está llevando a cabo la prueba START. CAS ha proporcionado información estadística a varios diseños de estudio del grupo INSIGHT. No hay conflictos de intereses financieros relevantes.

REFERENCIAS Y LECTURA RECOMENDADA

Los documentos de interés particular, publicados dentro del período anual de revisión, se han destacado como:

- ▫ de especial interés
- ▬ de interés destacado

Las referencias adicionales relacionadas con este tema también se pueden encontrar en la sección de Literatura mundial actual en este número (págs. 353–354).

Referencias

1. Poropatich K, Sullivan DJ. Virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 a largo plazo no progresivos: la base viral, genética e inmunológica para la no progresión de la enfermedad . J Gen Virol 2011; 92 : 247–268 [[PubMed](#)]
- 2▫. Gaardbo JC, Hartling HJ, Gerstoft J, Nielsen SD. Treinta años con la infección por el VIH: la no progresión sigue siendo desconcertante: lecciones que aprender de los controladores y los no progresores a largo plazo . AIDS Res Treatment 2012; 10.1155 / 2012/161584 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] Una revisión muy detallada de los fenotipos a largo plazo de los controladores no virales y los virus.
3. Madec Y, Boufassa F, Avettand-Fenoel V, et al. Se realizó un control temprano de la infección por VIH-1 en pacientes no progresivos a largo plazo desde el diagnóstico en la cohorte ANRS SEROCO / HEMOCO . J Acquir Imm Defic Syndr 2009; 50 : 19–26 [[PubMed](#)]
4. Okulicz JF, Marconi VC, Landrum ML, et al. Resultados clínicos de los controladores de élite, los controladores virémicos y los no progresores a largo plazo en el Estudio de historia natural del VIH del Departamento de Defensa de EE. UU . J Infect Dis 2009; 200 : 1714–1723 [[PubMed](#)]
5. Grabar S, Selinger-Leneman H, Abgrall S, et al. Prevalencia y características comparativas de pacientes no progresores a largo plazo y pacientes con VIH en la base de datos del hospital francés sobre el VIH . SIDA 2009; 23 : 1163–1169 [[PubMed](#)]
- 6▬. Mandalia S, Westrop SJ, Beck EJ, y col. ¿Los progresores a largo plazo son progresistas muy lentos? Perspectivas de la cohorte de VIH de Chelsea y Westminster, 1988–2010 . PLoS One 2012; 7 : e29844. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] Este estudio proporciona una descripción muy detallada de algunas de las dificultades encontradas al intentar cuantificar el número de personas VIH positivas que cumplen con los criterios de no progresión a largo plazo.
7. Gaardbo J, Ronit A, Hartling H, et al. Los virus no progresivos y los controladores virémicos a largo plazo infectados por el VIH muestran diferentes mecanismos inmunológicos para los recuentos conservados de células CD4 +. Resumen P166, Undécimo Congreso Internacional sobre Terapia de Drogas en la infección por VIH, Glasgow, 11-15 de noviembre de 2012
8. Ballana E, Ruiz-de Andres A, Mothe B, et al. Prevalencia diferencial del genotipo HAL-C -35 CC entre individuos VIH + no progresores a largo plazo y controlador de élite de viremia . Immunobiol 2012; 217 : 889–894 [[PubMed](#)]
9. Okulicz JF, Lambotte O. Epidemiología y características clínicas de los controladores de élite . Curr Opin VIH SIDA 2011; 6 : 163–168 [[PubMed](#)]
10. Goujard C, Chaix ML, Lambotte O, et al. Control espontáneo de la replicación viral durante la infección primaria por VIH: ¿cuándo se establece el estado de "Controlador del VIH"? Clin Infect Dis 2009; 49 : 982–986 [[PubMed](#)]
11. Madec Y, Boufassa F, Porter K, Meyer L. Control espontáneo de la carga viral y la progresión del recuento de células CD4 entre los seroconvertidores del VIH-1 . SIDA 2005; 19 : 2001–2007 [[PubMed](#)]
12. Olson A, Meyer L, Prins M, y col. Proporción de controladores de élite del VIH y pérdida del estado de élite de acuerdo con dos definiciones de uso común . 2012. Cartel 290. En: Presentado en la 19ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas; 5-8 de marzo de 2012, Seattle, EE. UU.

13. Sedaghat AR, Rastegar DA, O'Connell KA, et al. La dinámica de las células T y la respuesta al TARGA en una cohorte de supresores de élite infectados con VIH-1 . Clin Infect Dis 2009; 49 : 1763–1766 [[artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
14. Pereyra F, Palmer S, Miura T, et al. Viremia persistente de bajo nivel en los controladores de élite del VIH-1 y su relación con los parámetros inmunológicos . J Infect Dis 2009; 200 : 984–990 [[artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
15. Boufassa F, Saez-Cirion A, Lechenadec J, et al. Dinámica de CD4 durante un período de 15 años entre los controladores de VIH inscritos en el Observatorio francés ANRS . PLoS One 2011; 6 : e18726. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
16. Groves KC, Bibby DF, Clark DA, y otros. Progresión de la enfermedad en los controladores virémicos infectados por VIH-1 . J Acquir Imm Defic Syndr 2012; 61 : 407–416 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] Un estudio interesante que tiene como objetivo determinar si existen características que difieran entre los controladores virales que experimentan y no la pérdida de recuento de células CD4 y entre estos controladores y los que no pueden suprimir viremia
17. Yang Y, Al-Mozaini M, Buzon MJ, et al. Regeneración de células T CD4 en controladores de élite VIH-1 . SIDA 2012; 26 : 701–706 [[artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
18. Chen H, Li C, Huang J, et al. Las células T CD4 + de los controladores de élite resisten la infección por VIH-1 mediante la regulación positiva selectiva de p24 . J Clin Invest 2011; 121 : 1549-1560 [[artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
19. Mahnke YD, Song K, Sauer MM, et al. Predictores inmunológicos y virológicos tempranos de la progresión clínica de la enfermedad por VIH-1 . SIDA . (en prensa) [[PubMed](#)] Un estudio pequeño pero detallado para identificar si algún factor del huésped puede diferenciar entre los controladores virales y aquellos que muestran progresión de la enfermedad.
20. Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, et al. Infección por el virus C del GB y reducción de la mortalidad en pacientes infectados por el VIH . New Engl J Med 2001; 345 : 715–724 [[PubMed](#)]
21. Shaw JM, Hunt PW, Critchfield JW, et al. Progresores lentos virémicos VIH + mantienen el número de células T reguladoras bajas en mucosa rectal pero exhiben activación de las células T de alta . SIDA Res Hum Retrovir 2013; 29 : 172–177 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
22. García-Merino I, de Las Cuevas N, Himenez JL, et al. El VIH BioBank español: un modelo de investigación cooperativa del VIH . Retrovirol 2009; 6 : 27 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
23. Hunt PW, H Hatano, Sinclair E, et al. Las células T CD4 + específicas del VIH pueden contribuir a la persistencia viral en los controladores del VIH . Clin Infect Dis 2011; 52 : 681–687 [[artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
24. Theze J, Chakrabarti LA, Vingert B, et al. Controladores del VIH: un fenotipo multifactorial de supresión viral espontánea . Clin Immunol 2011; 141 : 15–30 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
25. ¿Quiéres Y, Whittall T, Rahman D, et al. El papel de APOBEC3G innata y respuestas inmunitarias adaptativas AID en macacos infectados con SHIV inmunizados por HLA-HIV / SIV . PLoS One 2012; 7 : e34433. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
26. Ayinde D, Casartelli N, Schwartz O. Restricción del VIH de la manera SAMHD1: a través de la inanición de nucleótidos . Nat Rev 2012; 10 : 675–680 [[PubMed](#)]
27. Cruz NVG, Amorim R, Oliveira FE, et al. Mutaciones en los genes *nef* y *vif* asociadas con la progresión a SIDA en pacientes de control de élite y de progresión lenta. J Med Virol 2013; 85 : 563–573 [[PubMed](#)]
28. Hecht FM, Hartogensis W, Bragg L, et al. El nivel de ARN del VIH en la infección temprana se predice por la carga viral en la fuente de transmisión . SIDA 2010; 24 : 941–945 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
29. Alizon S, von Wyl V, Stadler T, et al. El enfoque filogenético revela que el genotipo del virus determina en gran medida la carga viral del punto de ajuste del VIH . PLoS Pathog 2010; 6 : e1001123. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
30. Lingappa JR, Thomas KK, Hughes JP, et al. Características de la pareja que predicen el punto de ajuste del VIH-1 en el VIH-1 adquirido sexualmente entre los seroconvertidores africanos . SIDA Res Hum Retrovir 2013; 29 : 164–171 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] Los autores del estudio identifican que el nivel de carga viral en plasma del socio fuente es el predictor más significativo del punto de ajuste de la carga viral en 141 seroconvertidores africanos. También identificaron varios otros factores predictores del punto de ajuste de la carga viral, incluido el uso de aciclovir, la vaginosis bacteriana en parejas de origen femenino y la circuncisión en compañeros de origen masculino.

- 31••. Yue L, Prentice HA, Farmer P, et al. Impacto acumulativo del huésped y factores virales en el control de la carga viral del VIH-1 durante la infección temprana . J Virol 2013; 87 : 708–715 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] Los autores demuestran que juntos, la carga viral en la fuente de origen, el sexo de la pareja recién infectada, los alelos específicos de HLA clase I en la pareja recién infectada, y compartir de alelos HLA-I entre socios en un par de transmisión podría representar hasta el 37% de la varianza observada en el punto de ajuste de la carga viral del individuo recién infectado.
32. Roberts L, Passmore J-AS, Williamson C, y col. Los niveles de citoquinas plasmáticas durante la infección aguda por VIH-1 predicen la progresión de la enfermedad por VIH . SIDA 2010; 24 : 819–831 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
- 33•. Grinsztejn B, Smeaton L, Barnett R, et al. Las diferencias asociadas con el sexo en el ARN del VIH-1 en plasma de la terapia preantirretroviral en diversas áreas del mundo varían según el recuento de células T CD4⁺ . Antivir Ther 2011; 16 : 1057-1062 [[artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] Datos interesantes que sugieren que las mujeres en entornos con recursos limitados tienen menos puntos de control de carga viral que los hombres.
34. Harrison L, Castro H, Cane P, et al. El efecto de la resistencia al fármaco del VIH-1 transmitida en la carga viral antes de la terapia . SIDA 2010; 24 : 1917–1922 [[PubMed](#)]
- 35•. Rachinger A, Kootstra NA, Gijsbers EF, et al. La diversidad de la envoltura del VIH-1 1 año después de la seroconversión predice la progresión posterior de la enfermedad . SIDA 2012; 26 : 1517–1522 [[PubMed](#)] El autor proporciona datos interesantes para sugerir que la diversidad viral poco después de que la infección por VIH se asocie con la progresión al SIDA y la muerte relacionada con el SIDA.
36. Yang H, Wu H, Hancock G, et al. La capacidad inhibitoria antiviral de las células T CD8⁺ predice la tasa de disminución de las células T CD4⁺ en la infección por VIH-1 . J Infect Dis 2012; 206 : 552–561 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
37. Audige A, Taffe P, Rickenbach M, et al. El bajo recuento de CD4 posterior a la conversión y la rápida disminución de la densidad de CD4 identifican a los progresores rápidos de VIH⁺ . SIDA Res Hum Retrovir 2010; 26 : 997–1005 [[PubMed](#)]
- 38•. Le T, Wright EJ, Smith DM, et al. Recuperación mejorada de las células T CD4⁺ con la terapia antirretroviral del VIH-1 anterior . N Engl J Med 2013; 368 : 218–230 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] Un análisis observacional que proporciona datos de apoyo sobre los beneficios del tratamiento durante la infección temprana por VIH.
- 39••. SPARTAC Trial Investigators Terapia antirretroviral de corta duración en la infección primaria por VIH . N Engl J Med 2013; 368 : 207–217 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] El primer ensayo controlado aleatorio para demostrar el valor de la AVT durante la infección primaria por VIH para la prevención del deterioro inmunológico.
- 40•. Zugna D, Geskus RB, De Stavola B, et al. Tiempo hasta la falla virológica, el cambio de tratamiento y la interrupción para las personas tratadas dentro de los 12 meses de la seroconversión del VIH y en la infección crónica . Antivir Ther 2012; 17 : 1039-1048 [[PubMed](#)] Un análisis detallado de la Colaboración de CASCADE de cohortes de seroconvertidores que sugiere tasas similares de falla virológica en individuos que inician el tratamiento poco después de la seroconversión a los que se inician durante una infección crónica.
41. Babiker AG, Emery S, Fatkenheuer G, et al. Consideraciones en la justificación, el diseño y los métodos del estudio START (Cronometraje estratégico del tratamiento antirretroviral) . Ensayos clínicos (en prensa) [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]