

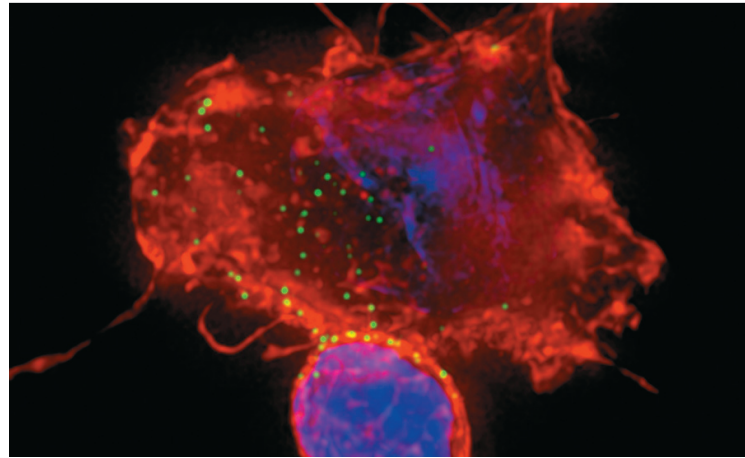
Trastornos de inmunodeficiencia

Al igual que cualquier sistema de multicomponentes complejo, el sistema inmunitario puede quedar sujeto a fallas de alguna de sus partes o de todas. Estas fallas pueden tener consecuencias graves.

Cuando el sistema pierde su sentido de lo propio y empieza a atacar células exclusivas del huésped, el resultado es **autoinmunidad**, descrito en el capítulo 16. Cuando el sistema yerra al no proteger al huésped contra agentes que causan enfermedad, el resultado es **inmunodeficiencia**, el tema de este capítulo.

La inmunodeficiencia originada por un defecto genético hereditario o vinculado con el desarrollo del sistema inmunitario se llama una **inmunodeficiencia primaria**. En una enfermedad de ese tipo, el defecto está presente en el momento del nacimiento, aunque puede no manifestarse sino hasta etapas más avanzadas de la vida. Estas enfermedades pueden originarse por defectos en casi cualquier gen involucrado en el desarrollo de la inmunidad o la función de la misma, innata o adaptativa, humoral o mediada por células, más genes previamente no asociados con inmunidad. Como puede imaginarse, la naturaleza del (los) componente(s) que falla(n) determina el grado de defecto inmunitario y el tipo del mismo; algunos trastornos de inmunodeficiencia son relativamente menores y requieren poco tratamiento o ninguno, aunque otros pueden poner en peligro la vida y requerir intervención importante.

La **inmunodeficiencia secundaria**, también conocida como inmunodeficiencia adquirida, es la pérdida de la función inmunitaria que se produce por exposición a un agente externo, a menudo una infección. Si bien varios factores externos pueden afectar la función inmunitaria, con mucho la inmunodeficiencia secundaria mejor conocida es el **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)**, que se produce por infección por el **virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)**. Un resumen mundial de la epidemia de SIDA elaborado por el Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) muestra que al final de 2011 (los datos más recientes disponibles) más de 34 millones de personas estaba viviendo con infección por HIV y ocurrieron 2.5 millones de infecciones nuevas tan sólo en ese año (330 000 de ellas en niños de menos de 15 años de edad). En 2001, el SIDA mató aproximadamente a 1.7 millones de personas. La buena noticia es que, en su mayor parte gracias a un mayor acceso a fármacos antirretrovirales, esta cifra representó aproximadamente una disminución



Interacción entre una célula dendrítica y una célula T que indica el paso de HIV-1 (puntos verdes) entre las células. [Cortesía de Thomas J. Hope, Northwestern University.]

- Inmunodeficiencias primarias
- Inmunodeficiencias secundarias

de 24% de la tasa de muertes relacionadas con SIDA en comparación con sólo seis años antes. Las personas con SIDA, al igual que los individuos con inmunodeficiencia hereditaria grave, tienen riesgo de **infecciones oportunistas**, causadas por microorganismos que los individuos sanos pueden erradicar fácilmente, pero que causan enfermedad e incluso la muerte en aquellos con alteración importante de la función inmunitaria.

En la primera parte de este capítulo se describen las inmunodeficiencias primarias más comunes, se examina el progreso en la identificación de nuevos defectos que pueden llevar a estos tipos de trastornos, y se consideran métodos para su estudio y tratamiento. En el resto del capítulo se describe la inmunodeficiencia adquirida, con un enfoque en la infección por HIV y SIDA, junto con el estado actual de las estrategias terapéuticas y de prevención para combatir este trastorno a menudo mortal.

Inmunodeficiencias primarias

Hasta la fecha, se han identificado más de 150 tipos de inmunodeficiencia primaria o hereditaria. En teoría, cualquier componente importante para la función inmunitaria que tenga defectos puede llevar a alguna forma de inmunodeficiencia. En conjunto, los *trastornos (disorders) de inmunodeficiencia primaria (PID)* han ayudado a los inmunólogos a apreciar la importancia de eventos celulares o proteínas específicos que se requieren para la función

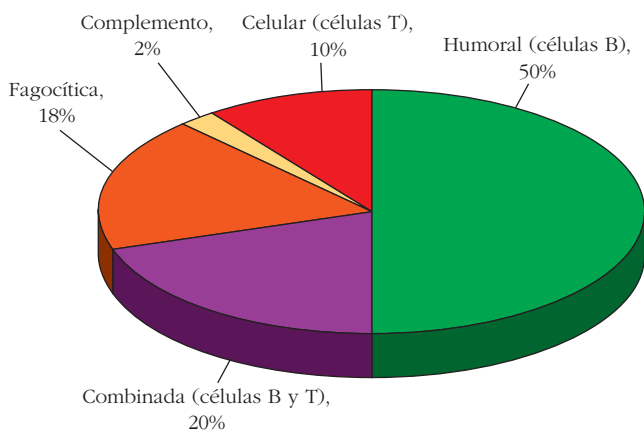


FIGURA 18-1 Distribución de inmunodeficiencias primarias por tipo.

La inmunodeficiencia primaria puede comprender sea procesos innatos (defectos de la fagocitosis, el complemento u otros defectos) o la respuesta inmunitaria adaptativa (humoral, celular o ambas). De estas categorías, las alteraciones de la inmunidad adaptativa son las más comunes; los defectos de anticuerpos constituyen la porción más grande de éstas. [Song et al., 2011, *Clinical and Molecular Allergy* 9:10. doi:10.1186/1476-7961-9-10.]

apropiada del sistema inmunitario. Casi todos estos trastornos son monogénicos, o causados por defectos en un solo gen, y son en extremo raros. La gravedad de las enfermedades de inmunodeficiencia primaria varía desde leve hasta casi mortal. Pueden clasificarse a grandes rasgos como las que afectan la inmunidad innata o respuestas adaptativas, y a menudo se agrupan por los componentes específicos del sistema inmunitario más afectados (figura 18-1). Las formas más comunes de inmunodeficiencia primaria, y a menudo las menos graves, son las que alteran uno o más isotipos de anticuerpos. Sin embargo, debido a las interconexiones complejas de la respuesta inmunitaria, los defectos en una vía también pueden manifestarse en otros extremos de la respuesta inmunitaria, y diferentes defectos de gen pueden producir el mismo fenotipo, lo cual complica la clasificación estricta.

Las consecuencias celulares de la alteración de un gen particular dependen del componente del sistema inmunitario específico afectado y de la gravedad de la alteración (figura 18-2). Los defectos que interrumpen el desarrollo temprano de células hematopoyéticas afectan todo torrente abajo de este paso, como sucede con la disgenesia reticular, una enfermedad en la cual está alterada la supervivencia de todas las células hematopoyéticas. Los defectos en compartimentos torrente abajo más diferenciados del sistema inmunitario, como las deficiencias selectivas de inmunoglobulina, tienen consecuencias que tienden a ser más específicas y por lo general menos graves. En algunos casos, se ha encontrado que la pérdida de un gen no asociado de manera específica con inmunidad tiene influencia excesiva sobre células de la línea hematopoyética, como la destrucción de células linfoides que se observa en la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA), que altera células tanto B como T, lo cual lleva a una forma de inmunodeficiencia combinada grave. La producción disminuida de fagocitos, como los neutrófilos, o la inhibición de procesos fagocíticos, típicamente se manifiesta como susceptibilidad aumentada a infecciones bacterianas o micóticas, como se observa en defectos que afectan

diversas células dentro de la línea mieloide (figura 18-2, anaranjado). En general, los defectos en los componentes de células T del sistema inmunitario tienden a tener más repercusiones generales sobre la respuesta inmunitaria que las mutaciones genéticas que sólo afectan células B o respuestas innatas. Esto se debe al papel esencial de las células T en la dirección de eventos inmunitarios torrente abajo, y ocurre porque los defectos en ese tipo de célula a menudo afectan respuestas tanto humorales como mediadas por células.

Los trastornos de inmunodeficiencia también pueden derivarse de defectos vinculados con el desarrollo que alteran un órgano específico. Esto se observa más comúnmente en quienes sufren síndrome de DiGeorge, en el cual un defecto genético que bloquea el crecimiento del timo obstaculiza el desarrollo de células T. Puesto que muchas respuestas de células B requieren ayuda de células T, la mayor parte de la respuesta inmunitaria adaptativa está alterada en pacientes que sufren la forma completa de la enfermedad, en la cual hay poco o ningún tejido tímico, aun cuando las células B están intactas. Por último, en fecha más reciente se ha identificado una categoría de síndrome de inmunodeficiencia, que ilustra la importancia de la regulación inmunitaria o “los frenos” del sistema inmunitario. La APECED y el IPEX son trastornos de inmunodeficiencia que dan lugar a respuestas inmunitarias *sobreactivas*, o autoinmunidad, debido a la disregulación de células T autorreactivas. En el cuadro 18-1 se listan algunos de los trastornos de inmunodeficiencia primaria con causas genéticas conocidas mejor caracterizados, junto con el defecto de gen específico y el deterioro inmunitario resultante.

La naturaleza del defecto inmunitario determinará cuáles grupos de agentes patógenos plantean un mayor desafío para quienes heredan estos trastornos de inmunodeficiencia (cuadro 18-2). Los defectos hereditarios que alteran las células B, que dan lugar a expresión deprimida de una o más de las clases de anticuerpos, típicamente se caracterizan por infecciones bacterianas recurrentes. Estos síntomas son similares a los mostrados por algunos de los individuos que heredan mutaciones en genes que codifican para componentes del complemento. Los fagocitos tienen tanta importancia para la eliminación de hongos y bacterias que los individuos con alteraciones de la función fagocítica sufren una cantidad mayor de estos tipos de infecciones. Por último, la función esencial de las células T en la dirección de la respuesta inmunitaria significa que las alteraciones del desempeño de este tipo de célula pueden tener efectos de amplio alcance, entre ellos producción disminuida de anticuerpos, disregulación de la expresión de citocinas, y citotoxicidad celular alterada. En algunos casos, como cuando las respuestas de células T y de células B contra lo propio no están apropiadamente reguladas, la autoinmunidad puede hacerse el síntoma primario.

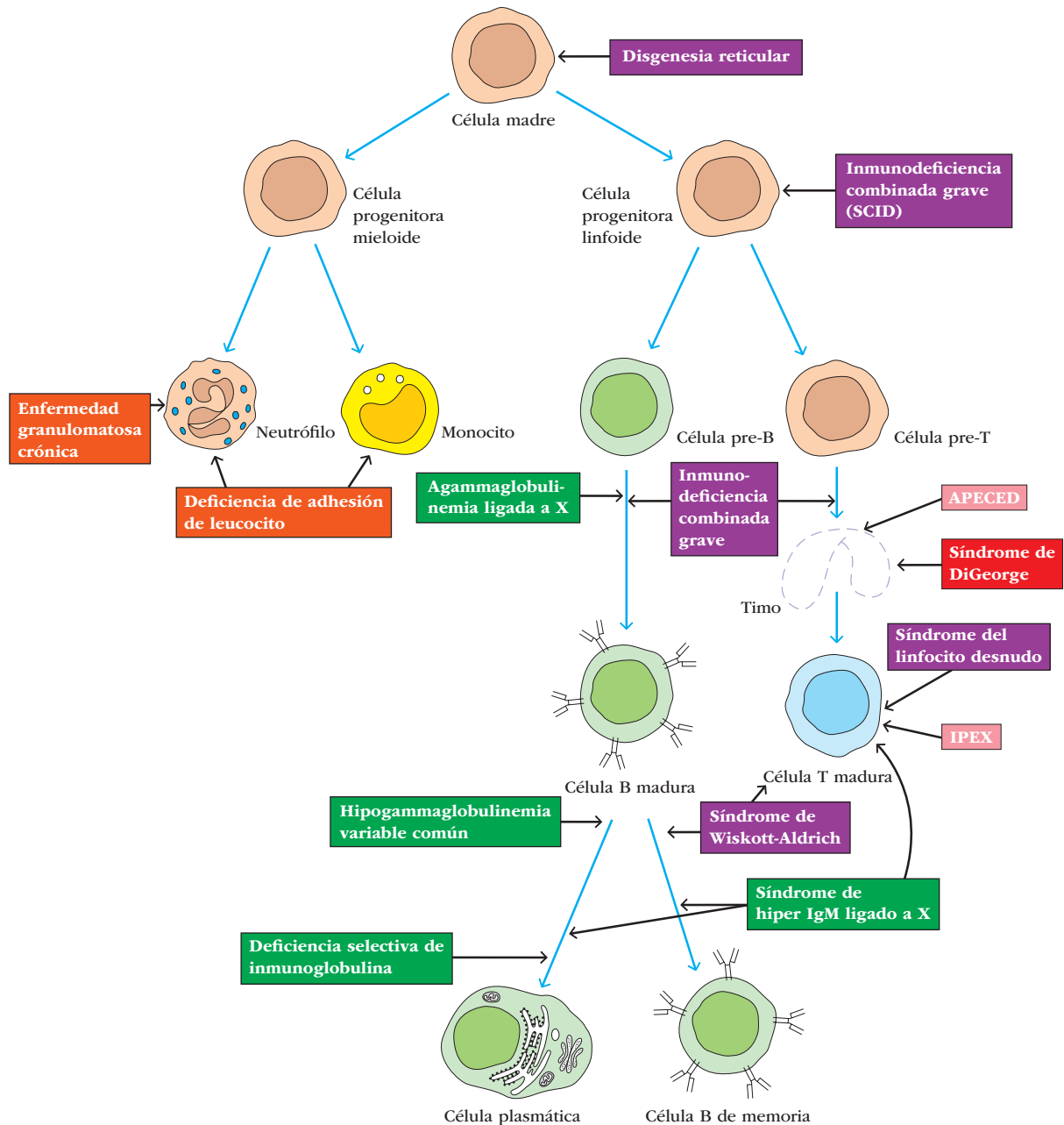
En la primera parte de esta sección sobre enfermedades de inmunodeficiencia se analizan defectos de la inmunidad adaptativa, empezando con los casos más extremos, caracterizados por defectos en células T, B o ambas. Esto va seguido por una exposición de las alteraciones de respuestas innatas, incluso células de la línea mieloide, receptores importantes para la inmunidad innata, y defectos del complemento. También se describen las consecuencias autoinmunitarias que se derivan de disregulación del sistema inmunitario. Por último, se revisan las opciones de tratamiento actuales disponibles para los individuos afectados, y el uso de modelos en animales de inmunodeficiencia primaria en la investigación básica en inmunología.

FIGURA DE PERSPECTIVA GENERAL

18-2



Las inmunodeficiencias primarias se producen por defectos congénitos en tipos de células específicos



Anaranjado = deficiencias fagocíticas, verde = deficiencias humores, rojo = deficiencias mediadas por células, rosado = deficiencias de células reguladoras, y púrpura = inmunodeficiencias combinadas, o defectos que afectan más de una línea celular. APECED = poliendocrinopatía autoinmunitaria y distrofia ectodérmica. IPEX = disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, síndrome ligado a X.

CUADRO 18-1**Algunas enfermedades de inmunodeficiencia primarias en seres humanos, y defectos genéticos subyacentes**

Enfermedad de inmunodeficiencia	Defecto específico	Función alterada	Modo de herencia*
Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)	Deficiencias de <i>RAG1/RAG2</i>	No hay reordenamiento de TCR o de gen que codifica para Ig	AR
	Deficiencia de ADA } Deficiencia de PNP }	Metabolito tóxico en las células T y B	{ AR AR
	Deficiencia de JAK-3 } Deficiencia de IL-2R γ }	Señales defectuosas de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	{ AR XL
	Deficiencia de ZAP-70	Señal defectuosa de TCR	AR
Síndrome del linfocito desnudo (BLS)	Defecto del promotor del gen que codifica para MHC clase II	No hay moléculas de MHC clase II	AR
Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	Proteína del citoesqueleto (WASP)	Células T y plaquetas defectuosas	XL
Susceptibilidad mendeliana enfermedades por micobacterias (MSMD)	IFN- γ R IL-12/IL-12R STAT1	Inmunidad alterada a micobacterias	AR o AD
Síndrome de DiGeorge	Aplasia tímica	Desarrollo de células T	AD
Gammaglobulinemias	Agammaglobulinemia ligada a X	Tirosina cinasa de Bruton (Btk); no hay células B maduras	XL
	Síndrome de hiper-IgM ligado a X	Ligando de CD40 defectuoso	XL
	Inmunodeficiencia variable común	IgG, IgA bajas; IgM variable	Complejo
	Deficiencia selectiva de IgA	IgA baja o falta de IgA	Complejo
Enfermedad granulomatosa crónica	gp91 ^{phox} p67 ^{phox} , p47 ^{phox} , p22 ^{phox} }	Explosión oxidativa nula para muerte fagocítica	{ XL AR
Síndrome de Chediak-Higashi	Proteína de transporte intracelular defectuosa (LYST)	Incapacidad para producir lisis de bacterias	AR
Defecto de adhesión de leucocitos	Integrina β 2 defectuosa (CD18)	Extravasación de leucocitos	AR
Poliendocrinopatía autoinmunitaria y distrofia ectodérmica (APECED)	Defecto de AIRE	Tolerancia de células T	AR
Síndrome de disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado a X (IPEX)	Defecto de FoxP3	Falta de células T _{REG}	XL

* AR = autosómica recesiva; AD = autosómica dominante; XL = ligada a X; los modos de herencia "complejos" incluyen enfermedades para las cuales no se dispone de datos genéticos precisos, y que pueden comprender varios *loci* que interactúan.

CUADRO 18-2**Patrones de infección y enfermedad asociados con enfermedades de inmunodeficiencia primaria**

Trastorno	Enfermedad	
	INFECCIONES OPORTUNISTAS	OTROS SÍNTOMAS
Anticuerpos	Sinopulmonares (bacterias piógenas) Gastrointestinales (enterovirus, <i>Giardia</i>)	Enfermedad autoinmunitaria (autoanticuerpos, enfermedad inflamatoria intestinal)
Inmunidad mediada por células	Neumonía (bacterias piógenas, <i>Pneumocystis jirovecii</i> [antes <i>P. carinii</i>], virus) Gastrointestinales (virus), micosis de piel y de mucosas (hongos)	
Complemento	Sepsis y otras infecciones transmitidas por la sangre (estreptococos, neumococos, <i>Neisseria</i>)	Enfermedad autoinmunitaria (lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis)
Fagocitosis	Abscesos cutáneos, infecciones reticuloendoteliales (estafilococos, bacterias entéricas, hongos, micobacterias)	
Células T reguladoras	N/A	Enfermedad autoinmunitaria

Fuente: Adaptado de H.M. Lederman, 2000, *The clinical presentation of primary immunodeficiency diseases*, Clinical Focus on Primary Immune Deficiencies. Towson, MD: Immune Deficiency Foundation 2(1):1.

Las inmunodeficiencias combinadas alteran la inmunidad adaptativa

Entre las formas más graves de inmunodeficiencia hereditaria figura un grupo de trastornos denominados **inmunodeficiencias combinadas (CID)**: enfermedades originadas por falta de células T o por alteración importante de la función de las mismas, combinada con algo de alteración de las respuestas de anticuerpos. Los defectos dentro del compartimento de células T por lo general también afectan el sistema humoral, porque las células T_H típicamente se requieren para activación completa de células B, producción de anticuerpos y cambio de isotipo. Por ende, con las CID son comunes algo de depresión de las cifras de uno o más isotipos de anticuerpos, y un aumento asociado de la susceptibilidad a infección bacteriana. El deterioro de células T puede llevar a una reducción tanto de respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado como de citotoxicidad mediada por células, lo que da lugar a incremento de la susceptibilidad a casi todos los tipos de agentes infecciosos, pero en especial a virus, protozoos y hongos. Por ejemplo, las infecciones por especies de *micobacterias* son comunes en pacientes que padecen CID, lo cual refleja la importancia de las células T en la eliminación de agentes patógenos intracelulares. De igual modo, los virus que por lo demás rara vez son patógenos (como el citomegalovirus o incluso la vacuna antisarampionosa de virus vivos, atenuados) pueden amenazar la vida en individuos con CID. En la sección que sigue se comentan primero las CID más graves, como cuando hay una falta de células tanto T como B, seguido por formas menos graves de la enfermedad, en las cuales se observan alteraciones menos acentuadas de componentes particulares de los compartimentos de células T y B.

Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)

Las formas más extremas de CID constituyen una familia de trastornos llamados **inmunodeficiencia combinada grave**

(**severe**) (**SCID**), los cuales se derivan de defectos genéticos que llevan a una falta virtual o absoluta de células T funcionales en la periferia. Como regla general, estos defectos se dirigen a pasos que ocurren en etapas tempranas del desarrollo de células T, o que afectan las células madre que alimentan la línea linfóide. Las cuatro categorías generales de eventos que se ha encontrado que dan lugar a SCID son:

1. Señalización de citocina defectuosa en precursores de células T, causada por mutaciones en ciertas citocinas, receptores de citocina, o moléculas reguladoras que controlan su expresión
2. Muerte prematura de la línea linfóide debido a acumulación de metabolitos tóxicos, causada por defectos en las vías del metabolismo de purina
3. Reordenamiento V(D)J defectuoso en linfocitos en desarrollo, causado por mutaciones en los genes que codifican para RAG1 y RAG2, u otras proteínas involucradas en el proceso de reordenamiento
4. Alteraciones en la señalización de pre-TCR o de TCR durante el desarrollo, causadas por mutaciones en tirosina cinasas, moléculas adaptadoras, mensajeros torrente abajo, o factores de transcripción involucrados en la emisión de señales de TCR

Dependiendo del defecto genético subyacente, un individuo con SCID puede tener una pérdida de sólo células T (T⁻B⁺) o de células tanto T como B (T⁻B⁻). En uno u otro caso, las inmunidades tanto celular como humoral están gravemente deprimidas o faltan. En clínica, la SCID se caracteriza por un número muy bajo de linfocitos circulantes, y fracaso para montar respuestas inmunitarias mediadas por células T. En muchos casos, el timo no se desarrollará por completo sin un número suficiente de

células T, y las pocas células T circulantes presentes en algunos pacientes que padecen SCID a menudo no muestran respuesta a estimulación por mitógenos, lo cual indica que no pueden proliferar en respuesta a antígenos. En muchos casos parece haber número y función normales de las células mieloides y eritroides (precursores de eritrocitos), lo cual indica que sólo las células linfoides están afectadas.

Los lactantes nacidos con SCID experimentan infecciones recurrentes graves que, sin tratamiento temprano y enérgico, pueden resultar mortales con rapidez. Aunque las líneas tanto T como B pueden estar afectadas, la manifestación inicial en estos lactantes típicamente es infección por hongos o virus que en circunstancias normales es afrontada por medio de respuestas inmunitarias celulares. Esto se debe a que los déficit de anticuerpos pueden estar enmascarados durante los primeros meses de vida por la presencia de anticuerpos pasivos derivados de la circulación transplacentaria o la leche materna. Los lactantes con SCID a menudo sufren diarrea crónica, infecciones respiratorias recurrentes, y una falta general de crecimiento y desarrollo. El lapso de vida de estos niños puede prolongarse al prevenir el contacto con todos los microorganismos en potencia perjudiciales; por ejemplo, mediante confinamiento en una atmósfera estéril. Empero, se requiere esfuerzo extraordinario para prevenir contacto con todos los microorganismos oportunistas; cualquier objeto, incluso alimento, que entre en contacto con el paciente con SCID secuestrado debe ser esterilizado primero. Ese aislamiento sólo es factible como una medida temporal, en espera de tratamientos de reemplazo y/o trasplante de médula ósea (véase más adelante).

El sistema inmunitario está tan alterado en pacientes con SCID que los microbios comunes e incluso vacunas vivas atenuadas pueden causar infección persistente y enfermedad que pone en peligro la vida. Por esta razón, tiene importancia diagnosticar SCID en etapas tempranas, en especial antes de la administración de vacunas vivas, como la vacuna contra rotavirus, que se recomienda a los dos meses de edad (capítulo 17). Se ha desarrollado una prueba para detectar SCID en la que se utilizan las muestras de sangre estándar recolectadas a partir de recién nacidos por medio de punciones en el talón o en un dedo de la mano. Con este ensayo rápido basado en reacción en cadena de polimerasa (PCR) se busca evidencia de recombinación del gen como en DNA escindido del *locus* de TCR o BCR, llamado círculos de escisión de receptor de célula T (TREC) y círculos de escisión de recombinación con delección de κ (KREC). En 2010 se aprobaron recomendaciones para practicar pruebas de detección en todo recién nacido para SCID. Hasta la fecha, en alrededor de 50% de los lactantes nacidos en Estados Unidos se practican pruebas de detección estándar para SCID, antes de que se administren vacunas vivas y cuando la implementación de terapia enérgica es más beneficiosa.

La deficiencia de señalización de citocina se encuentra en la raíz de casi todas las formas comunes de SCID, y la causa más frecuente son defectos en el gen que codifica para la cadena gamma (γ) común del receptor de IL-2 (*IL2RG*; figura 4-8). Esta forma particular de inmunodeficiencia a menudo se denomina SCID ligada a X (o SCIDX1) porque el gen afectado se encuentra en el cromosoma X y, así, el trastorno es más común en varones. Los defectos en esta cadena obstaculizan la señalización no sólo por medio de IL-2R, sino también mediante receptores para IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, todos los cuales usan esta cadena en su estructura. Esto conduce a defectos difundidos en el desarrollo de células B, T y NK. Si bien esta cadena se identi-

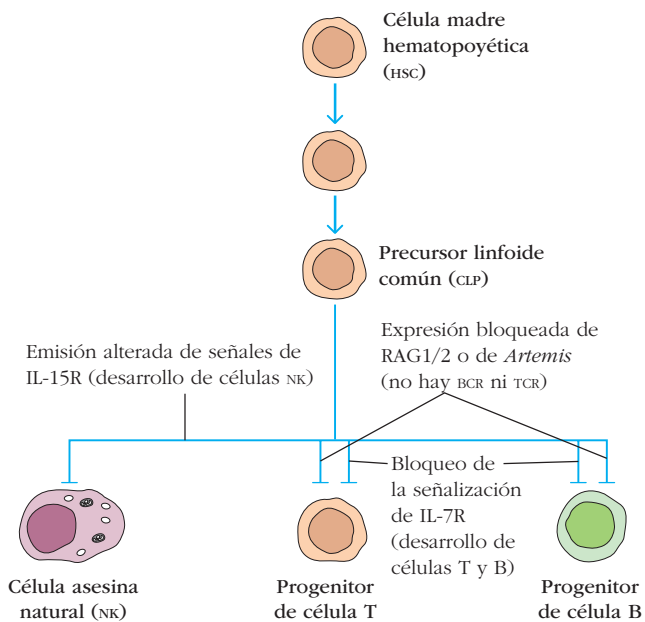


FIGURA 18-3 Los defectos del desarrollo y la señalización de linfocitos pueden llevar a inmunodeficiencia combinada grave (SCID).

La SCID puede producirse por defectos en los genes activadores de la recombinación (*RAG1* y *RAG2*) o la vía de reparación por escisión de DNA (p. ej., *Artemis*) requeridos para la síntesis de inmunoglobulinas y receptores de célula T funcionales en linfocitos en desarrollo. De igual modo, los defectos en la cadena γ común de los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, requeridos para el desarrollo hematopoyético de linfocitos, o *JAK-3*, que transduce estas señales (que no se muestran), también pueden llevar a SCID.

ficó por vez primera como parte del receptor de IL-2, la emisión de señales de IL-7 alterada probablemente es la fuente de defectos del desarrollo de células tanto T como B, mientras que se cree que la falta de señalización de IL-15 explica el bloqueo de células NK (figura 18-3). La deficiencia en la cinasa *JAK-3*, que se asocia con la región citoplasmática de la cadena gamma (γ) común, puede producir un fenotipo similar a SCID ligada a X, porque esta enzima se requiere para la cascada de emisión de señales intracelulares utilizada por todos estos receptores de citocina (capítulo 4).

Los defectos en las vías involucradas en los eventos de recombinación que producen inmunoglobulina y receptores de células T ponen de relieve la importancia de la señalización temprana por medio de estos receptores para la supervivencia de linfocitos. Las mutaciones en los genes activadores de recombinasa (*RAG1* y *RAG2*) y de los genes que codifican para proteínas involucradas en las vías de reparación por escisión de DNA empleadas durante el reordenamiento de gen (p. ej., *Artemis*) también pueden llevar a SCID (figura 18-3). En estos casos, la producción de receptores específicos para antígeno es bloqueada en las etapas de receptor de célula pre-T y de célula pre-B, lo que da pie a una falta virtual de células T y B funcionales, mientras que deja en su mayor parte intactos el número y la función de células NK (recuadro 7-3, Enfoque clínico).

Otro defecto relativamente común que da lugar a SCID es la **deficiencia de adenosina desaminasa (ADA)**. La adenosina

desaminasa cataliza la conversión de adenosina o desoxiadenosina en inosina o desoxiinosina, respectivamente. Su deficiencia da lugar a la acumulación intracelular de metabolitos de adenosina tóxicos, que interfiere con el metabolismo de purina y la síntesis de DNA. Esta enzima ama de llaves se encuentra en todas las células, de modo que estos compuestos tóxicos también producen síntomas neurológicos y metabólicos, entre ellos sordera, problemas conductuales y daño hepático. Los defectos en células T, B y NK se deben a apoptosis de precursores linfoides inducida por metabolito tóxico en órganos linfoides primarios. La deficiencia en otra enzima de la vía de salvamento de purina, la *purina nucleósido fosforilasa* (*phosphorylase*) (PNP), produce un fenotipo similar por medio de casi el mismo mecanismo.

En algunos casos, los defectos genéticos asociados con SCID llevan a perturbaciones de la hematopoyesis. En la **disgenesia reticular (RD)**, las etapas iniciales del desarrollo de células hematopoyéticas son bloqueadas por defectos en el gen *adenilato cinasa* (*kinase*) 2 (AK2), lo cual favorece la apoptosis de precursores mieloides y linfoides, y da lugar a reducciones graves de leucocitos circulantes (figura 18-2). El fracaso general resultante lleva a deterioro de las inmunidades tanto innata como adaptativa, lo cual da lugar a susceptibilidad a infección por todos los tipos de microorganismos. Sin tratamiento energético, los lactantes que tienen esta muy rara forma de SCID por lo general mueren en etapas tempranas de la lactancia por infección descontrolada.

Defectos de MHC que pueden semejar SCID

Un fracaso para expresar moléculas de MHC puede llevar a fallas generales de inmunidad que *semejan* SCID sin tener repercusiones directas sobre los linfocitos mismos. Por ejemplo, sin moléculas de MHC clase II, la selección positiva de células T CD4⁺ en el timo está alterada y, con ella, también lo están las respuestas de células auxiliares T periféricas. Este tipo de inmunodeficiencia se llama **síndrome del linfocito desnudo** (recuadro 8-4, Enfoque clínico). El papel importante y omnipresente de moléculas de MHC clase I es puesto de relieve en pacientes con expresión defectuosa de clase I, ese raro trastorno de inmunodeficiencia puede originarse por mutaciones en los genes que codifican para TAP, que son vitales para el procesamiento de antígeno y la presentación del mismo por moléculas de MHC clase I (figura 8-17). Este defecto, que típicamente permite que haya algo de expresión residual de moléculas clase I, da lugar a selección positiva alterada de células T CD8⁺, inmunidad mediada por células deprimida, y susceptibilidad aumentada a infección viral.

Defectos del timo vinculados con el desarrollo

Algunos síndromes de inmunodeficiencia que afectan células T dependen de falta de desarrollo normal del timo. Estas funciones inadecuadas del timo pueden tener repercusiones sutiles o profundas sobre la función de células T, dependiendo de la naturaleza del defecto. El **síndrome de DiGeorge (DGS)**, también llamado síndrome velocardiofacial, es un ejemplo. Este trastorno típicamente se produce por diversas deleciones en una región en el cromosoma 22 que contiene hasta 50 genes; se cree que el factor de transcripción *T-box* (TBX1) es el más influyente. Este factor de transcripción es altamente expresado durante etapas particulares del desarrollo embrionario, cuando se están formando estructuras faciales y tejidos del corazón, la

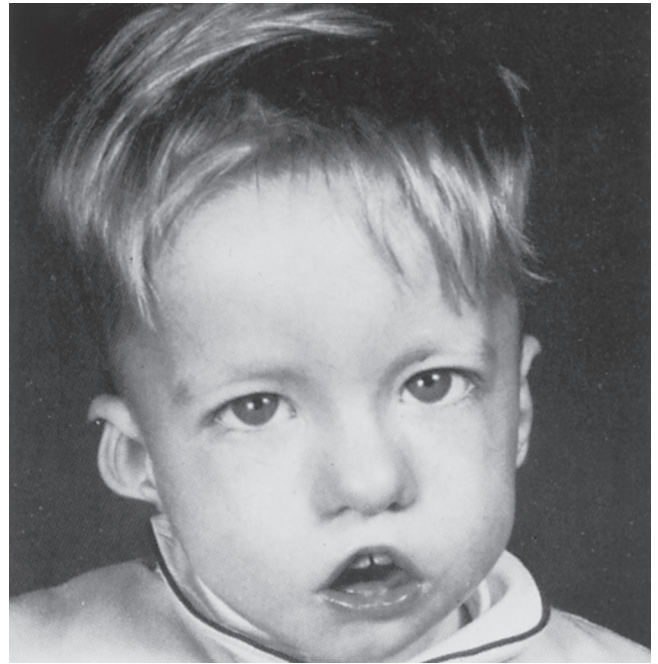


FIGURA 18-4 Un niño con síndrome de DiGeorge que muestra displasia característica de los oídos y la boca, y distancia anormal entre los ojos. [R. Kretschmer et al., 1968, New England Journal of Medicine 279:1295; fotografía cortesía de F.S. Rosen.]

tiroides, las paratiroides y el timo (figura 18-4). Por esta razón, el síndrome a veces también se llama el síndrome de la tercera y cuarta bolsas faríngeas. No sorprende que los pacientes con DGS se presenten con síntomas de inmunodeficiencia, hipoparatiroidismo y anomalías cardíacas congénitas; estas últimas típicamente son las más críticas. Si bien la mayoría de quienes padecen DGS muestra cierto grado de inmunodeficiencia, el grado varía ampliamente. En casos muy raros de DGS completo, en los cuales no hay desarrollo de tejido tímico, la depresión grave del número de células T y las respuestas de anticuerpos inadecuadas debido a la falta de ayuda de células T dejan a los pacientes susceptibles a todos los tipos de agentes patógenos oportunistas. El trasplante de timo y el tratamiento con anticuerpos pasivo pueden ser valiosos en estos individuos, aunque la enfermedad cardíaca grave puede limitar la supervivencia a largo plazo aun cuando se corrijan los defectos inmunitarios. En la mayoría de los pacientes con DGS, en los cuales se desarrolla algo de tejido tímico residual y se encuentran células T funcionales en la periferia, los tratamientos para evitar infección bacteriana, como antibióticos, a menudo bastan para compensar los defectos inmunitarios.

Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)

Si bien la SCID se origina por defectos genéticos que dan lugar a la pérdida de células T o deterioro importante de las mismas, varias otras CID pueden producirse por alteraciones menos graves de la función de células T. El defecto en pacientes que sufren **síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)** ocurre en un gen ligado a X denominado con base en esta enfermedad (*WASP*) que codifica para una proteína citoesquelética altamente expresada en las células hematopoyéticas (cuadro 18-1). La proteína

WAS (WASP) se requiere para el montaje y la reorganización de filamentos de actina en células de la línea hematopoyética, eventos cruciales para la formación de sinapsis inmunitarias, y señalización intracelular, apropiadas. Las manifestaciones clínicas, que por lo general aparecen en etapas tempranas durante el primer año de vida, varían ampliamente, y la gravedad depende de la mutación específica, pero son comunes tanto el eccema como la trombocitopenia (recuentos plaquetarios bajos y plaquetas más pequeñas que lo normal, pueden dar lugar a sangrado casi mortal). Los defectos humorales, incluso cifras de IgM más bajas que lo normal, así como inmunidad mediada por células alterada, también son características comunes. Los pacientes con WAS a menudo experimentan infecciones bacterianas recurrentes, en especial por cepas encapsuladas, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b (Hib), y *S. aureus*. Conforme se desarrolla la enfermedad, se observan con cierta frecuencia autoinmunidad y enfermedad maligna de células B, lo que sugiere que las funciones de células T reguladoras también están alteradas. El tratamiento de las formas leves de la enfermedad puede ser sintomático —transfusiones para sangrado, y anticuerpos pasivos o antibióticos para infecciones bacterianas—, pero los casos graves y las medidas correctivas a largo plazo requieren transferencia de células madre hematopoyéticas.

Síndrome de hiper-IgM

Una deficiencia hereditaria del ligando de CD40 (CD40L o CD154) conduce a comunicación alterada entre células T y células presentadoras de antígeno (APC), lo que pone de relieve la función de esta molécula de superficie en este proceso coestimulador. En este trastorno ligado a X, las células T_H no expresan CD40L funcional sobre la membrana plasmática, que típicamente interactúa con la molécula CD40 presente sobre células B y células dendríticas (DC). Esta unión coestimuladora se requiere para la activación de APC, y su falta en células B interfiere con el cambio de clase, las respuestas de células B a antígenos dependientes de T, y la producción de células de memoria (figura 18-5). Con todo, la respuesta de células B a antígenos independientes de T no está afectada, lo cual explica la presencia de anticuerpos IgM en estos pacientes, cuyas cifras varían desde normales hasta altas y dan al trastorno su nombre común, **síndrome de hiper-IgM (HIM)**. Sin cambio de clase o hipermutación, los pacientes producen cifras muy bajas de todos los otros isotipos de anticuerpos, y no producen centros germinales durante una respuesta humoral, lo que pone de

relieve el papel de la interacción CD40-CD40L en la generación de estas estructuras. Dado que también se requieren interacciones de CD40-CD40L para maduración de DC y secreción de IL-12, los defectos en esta vía dan lugar a susceptibilidad aumentada a agentes patógenos intracelulares. Por ende, los niños afectados sufren una gama de infecciones recurrentes, especialmente en el tracto respiratorio. Si bien esta forma de inmunodeficiencia da lugar a alteraciones de la producción de anticuerpos y se presenta con síntomas similares a variantes de HIM que se abordan en la sección siguiente sobre deficiencias de anticuerpos, se clasifica como una CID. Esto se debe a que la deficiencia subyacente está presente en las células T, lo que da pie a un defecto secundario de la activación de células B. Algunas otras variantes del síndrome de HIM heredadas de manera recesiva se han enlazado con eventos torrente abajo, como mutaciones en una de las enzimas involucradas en el cambio de clase, con el resultado neto de producción disminuida de todos los isotipos de anticuerpos excepto de IgM.

Síndrome de hiper-IgE (síndrome de Job)

Otra inmunodeficiencia primaria se caracteriza por abscesos cutáneos, neumonía recurrente, eccema y cifras altas de IgE, acompañados por anomalías faciales y fragilidad ósea. Este trastorno multisistémico, conocido como **síndrome de hiper-IgE (HIE)**, se origina más a menudo por una mutación autosómica dominante en el gen *STAT3*. Este gen está involucrado en la cascada de emisión de señales intracelulares inducida por ligadura al receptor de IL-6 y TGF- β , y es importante para la diferenciación de células T_H17 (figura 11-11). Se cree que su falta lleva a disregulación del desarrollo de la vía T_H , y tal vez sea el motivo para la sobreproducción de IgE. Los pacientes con síndrome de Job tienen cifras más bajas que lo normal de células T_H17 circulantes, y las células vírgenes aisladas a partir de estos individuos son incapaces de producir IL-17A o IL-22 en respuesta a estimulación antigénica. Las respuestas de T_H17 deprimidas, que son importantes para la eliminación de infecciones micóticas y de infecciones bacterianas extracelulares, explican la susceptibilidad de estos pacientes a *C. albicans* y *S. aureus*. Los defectos de *STAT3* también inhiben la señalización de IL-10 y el desarrollo de células T reguladoras, que es evidente en la reducción de células T_{REG} inducidas en estos pacientes. Si bien *STAT3* está involucrada en la transducción de señales de muchas citocinas y, por ende, podría participar en el aumento de la IgE en estos pacientes, no se ha definido un mecanismo claro para esto.

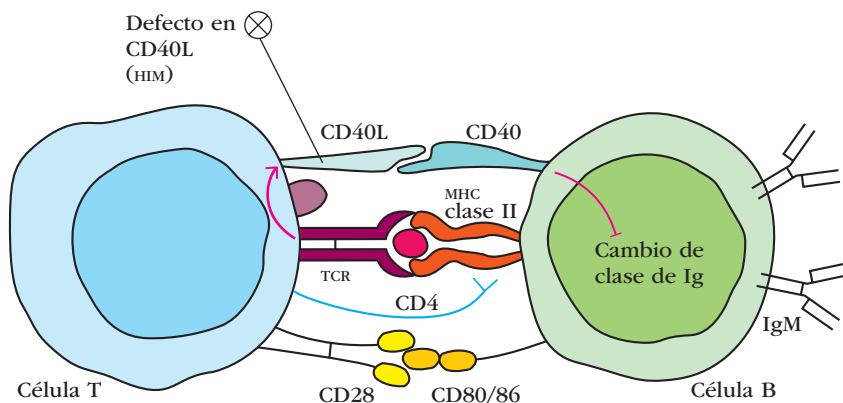


FIGURA 18-5 Los defectos en componentes de interacciones entre APC y célula T pueden dar lugar a inmunodeficiencia primaria. Los defectos en la coestimulación de CD40/CD40L entre células T y APC llevan a un bloqueo de la maduración de APC. En células B, esto se manifiesta como un defecto de cambio de clase, lo que da pie a cifras altas de IgM y no de otros isotipos (llamado síndrome de hiper-IgM, o HIM). En DC, esto bloquea la maduración y la secreción de citocinas coestimuladoras, como IL-12, que son importantes para la diferenciación de células T.

Las inmunodeficiencias de células B muestran producción deprimida de uno o más isotipos de anticuerpos

Los trastornos de inmunodeficiencia causados por defectos de células B constituyen un espectro diverso de enfermedades que varían desde la falta completa de células B recirculantes maduras, células plasmáticas e inmunoglobulina, hasta la falta selectiva de sólo ciertas clases de inmunoglobulinas. Los pacientes con defectos hereditarios de células B por lo general están sujetos a infecciones bacterianas recurrentes pero muestran inmunidad normal a casi todas las infecciones virales y micóticas porque la rama de células T del sistema inmunitario está en su mayor parte indemne. En pacientes con estos tipos de inmunodeficiencias, las infecciones más comunes se originan por bacterias encapsuladas, como estafilococos, estreptococos y neumococos, porque los anticuerpos son cruciales para la opsonización de estos organismos y su eliminación. Si bien se han identificado los defectos subyacentes para algunas de estas enfermedades, varias de las deficiencias más comunes, como la inmunodeficiencia variable común y la deficiencia selectiva de IgA, parecen involucrar múltiples genes y un continuo de fenotipos.

Agammaglobulinemia ligada a X

La agammaglobulinemia ligada a X (X-LA), o hipogammaglobulinemia de Bruton, se caracteriza por cifras en extremo bajas de IgG y por la falta de otras clases de inmunoglobulina. Los lactantes que nacen con este trastorno casi no tienen células B periféricas ($< 1\%$), y sufren infecciones bacterianas recurrentes. La X-LA se origina por un defecto de la tirosina cinasa de Bruton (Btk), que se requiere para la transducción de señal por medio del BCR (figura 3-28 y recuadro 3-2, Enfoque clínico). Sin Btk funcional, el desarrollo de células B en la médula ósea queda suspendido en la etapa de célula pro-B a célula pre-B, y los linfocitos B en estos pacientes permanecen en la etapa pre-B, con cadenas pesadas reordenadas pero cadenas ligeras en su configuración de línea germinal. El uso actual de antibióticos y terapia de reemplazo en forma de anticuerpos administrados de manera pasiva puede hacer bastante manejable esta enfermedad.

Trastornos de inmunodeficiencia variable común

Los defectos que subyacen al grupo complejo de enfermedades que pertenecen a esta categoría son más diferentes que similares. Aun así, quienes sufren trastornos (*disorders*) de inmunodeficiencia variable común (CVID) comparten infección recurrente que se produce por inmunodeficiencia, caracterizada por la reducción de las cifras de uno o más isotipos de anticuerpos y respuestas de células B alteradas a antígeno, todo sin otra causa conocida. Esta enfermedad puede manifestarse durante la niñez o en etapas más avanzadas de la vida, cuando a veces se llama hipogammaglobulinemia de inicio tardío o, incorrectamente, hipogammaglobulinemia adquirida. El síntoma más común es infección de las vías respiratorias por cepas bacterianas comunes, y puede controlarse mediante la administración de inmunoglobulina. La mayor parte de los casos de CVID tiene causas genéticas indefinidas y en la mayoría de los pacientes se encuentran números normales de células B, lo que sugiere que el desarrollo de células B no es el defecto subyacente en la mayor parte de los casos. La herencia puede seguir un patrón autosómico recesivo o autosómico domi-

nante, lo cual refleja la diversidad de este grupo de enfermedades, aunque la mayor parte de los casos son esporádicos. En años recientes han quedado implicadas varias proteínas diferentes que comprenden diversos pasos de la cascada de activación de células B.

Deficiencia selectiva de IgA

Varios estados de inmunodeficiencia se caracterizan por cantidades significativamente disminuidas de isotipos de inmunoglobulina específicos. De éstos, la deficiencia de IgA es con mucho la más común; afecta a aproximadamente 1 en 700. Los individuos con deficiencia selectiva de IgA en forma típica muestran cifras normales de otros isotipos de anticuerpos, y pueden disfrutar un lapso de vida completo, sólo alterado por una susceptibilidad mayor que lo normal a infecciones de los tractos respiratorio y genitourinario, los sitios primarios de secreción de IgA. Estudios de asociación familiar han mostrado que la deficiencia de IgA a veces ocurre en las mismas familias que la CVID, lo cual sugiere algo de superposición en la causa. El espectro de síntomas clínicos de la deficiencia de IgA es amplio; la mayoría de los afectados no presenta síntomas (hasta 70%), mientras que otros pueden sufrir diversas complicaciones graves. Problemas como malabsorción intestinal, enfermedad alérgica y trastornos autoinmunitarios pueden asociarse con cifras bajas de IgA. Las razones de esta variabilidad del perfil clínico no están claras, pero pueden relacionarse con la capacidad de algunos pacientes, mas no de todos, de sustituir la IgA por IgM como un anticuerpo de mucosas. El defecto en la deficiencia de IgA se relaciona con la incapacidad de células B que expresan IgA para pasar por diferenciación normal hacia la etapa de célula plasmática. Se sospecha que la causa de este síndrome bastante común es uno o varios genes fuera del complejo de genes que codifican para inmunoglobulina.

Las alteraciones de componentes innatos también pueden tener repercusiones sobre las respuestas adaptativas

Casi todos los defectos inmunitarios innatos se originan por problemas en la línea de células mieloides o en el complemento (figura 18-2). La mayor parte de estos defectos da lugar a números deprimidos de células fagocíticas, o defectos del proceso fagocítico, que se manifiestan por infección microbiana recurrente de mayor o menor gravedad. Los procesos fagocíticos pueden ser defectuosos en varias etapas, incluso motilidad celular, adherencia a organismos y fagocitosis de los mismos, así como muerte intracelular por macrófagos.

Deficiencia de adhesión de leucocitos

Las moléculas de superficie celular que pertenecen a la familia de proteínas de la integrina funcionan como moléculas de adhesión y se requieren para facilitar la interacción celular (capítulo 3). Tres de ellas, LFA-1, Mac-1 y gp150/95 (CD11a, CD11b y CD11c, respectivamente), tienen una cadena β común (CD18) y están presentes de manera variable sobre distintas células monocíticas; CD11a también es expresada sobre células B. Una inmunodeficiencia relacionada con disfunción de las moléculas de adhesión depende de un defecto localizado a la cadena β común, y afecta la expresión de las tres moléculas que usan esta

cadena. Este defecto, llamado *deficiencia de adhesión de leucocitos (LAD)*, causa susceptibilidad a infección por bacterias tanto grampositivas como gramnegativas, así como por diversos hongos. El deterioro de la adhesión de leucocitos al endotelio vascular limita el reclutamiento de células a sitios de inflamación. La inmunidad a virus está un poco alterada, como se predeciría a partir de la cooperación defectuosa entre células T y B que surge por el defecto de adhesión. La gravedad de la LAD varía; algunos de los afectados mueren en el transcurso de algunos años, mientras que otros sobreviven hasta los 40 a 49 años de edad. Se desconoce la razón del fenotipo de enfermedad variable en este trastorno.

Enfermedad granulomatosa crónica

La enfermedad granulomatosa crónica (CGD) es el prototipo de inmunodeficiencia que afecta la función fagocítica y surge en al menos dos formas: una forma ligada a X en alrededor de 70% de los pacientes y una forma autosómica recesiva que se encuentra en el resto. Este grupo de trastornos se origina por un defecto en la vía oxidativa de *nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (phosphate) (NADPH)* mediante la cual los fagocitos generan radicales superóxido y otros compuestos reactivos que matan agentes patógenos fagocitados. Por esta razón, los pacientes con CGD sufren infección por bacterias y hongos patógenos, así como respuestas inflamatorias excesivas que llevan a la formación de granulomas (una masa pequeña de tejido inflamado). Las causas genéticas se han mapeado a varias proteínas fagosoma (*phagosome*) oxidasa (*phox*) faltantes o defectuosas que participan en esta vía (cuadro 18-1). El tratamiento estándar incluye el uso de compuestos antibióticos y antimicóticos para controlar infección. A últimas fechas se ha mostrado que la adición de IFN- γ a este régimen disminuye los síntomas de CGD tanto en humanos como en modelos en animales. Si bien todavía hay debates respecto al mecanismo de esto, estudios *in vitro* han mostrado que el tratamiento con IFN- γ induce TNF- α y la producción de óxido nítrico (NO, otro mediador oxidativo) y aumenta la captación de células apoptóticas inductoras de inflamación, lo que podría estar implicado en la inhibición de la formación de granulomas durante inflamación en estos pacientes.

Síndrome de Chediak-Higashi

Esta rara enfermedad autosómica recesiva es un ejemplo de un trastorno de depósito y transporte lisosomal. El síndrome de *Chediak-Higashi* (CHS) se caracteriza por infecciones bacterianas recurrentes, así como por defectos de la coagulación de la sangre, la pigmentación y la función neurológica. Los datos característicos de la inmunodeficiencia son neutropenia (números disminuidos de neutrófilos), así como deterioros de células T, células NK y granulocitos. El CHS se asocia con albinismo oculocutáneo, o piel, pelo y ojos de color claro, acompañados de fotosensibilidad. La causa subyacente se ha mapeado a mutaciones en el gen regulador del tráfico lisosomal (*lysosomal*) (*LYST*) que causan defectos de la proteína *LYST*, que es importante para el transporte de proteínas hacia lisosomas, así como para controlar el tamaño, el movimiento y la función de estos últimos. La alteración de estos orgánulos y otros orgánulos relacionados, como los melanosomas de células cutáneas (melanocitos), da lugar a orgánulos agrandados y funciones de transporte defectuosas. Los fagocitos afectados producen gránulos gigantes, un

dato diagnóstico característico, pero son incapaces de matar agentes patógenos fagocitados, y los melanocitos no pueden transportar melanina (de la cual depende la pigmentación). Se cree que estructuras tipo lisosoma agrandadas similares en plaquetas y células nerviosas también interfieren con la coagulación de la sangre y la función neurológica, respectivamente. De igual modo, hay afección de las vías de la exocitosis, lo cual podría explicar los defectos en la muerte que se observan en células T_C y células NK, así como respuestas quimiotácticas alteradas. Sin terapia antimicrobiana temprana seguida por trasplante de médula ósea, los pacientes a menudo mueren antes de los 10 años de edad debido a infección oportunista. De cualquier modo, en la actualidad no se dispone de terapias para los defectos en otras células, de modo que cuando se restituye la función inmunitaria, las complicaciones neurológicas y de otros tipos siguen progresando.

Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias

A últimas fechas, un grupo de trastornos de inmunodeficiencia se ha agrupado hacia una categoría de células mixtas basada en la característica compartida de herencia de gen único (*mendeliana*) de susceptibilidad a enfermedades (*diseases*) por micobacterias (MSMD). El descubrimiento de los defectos subyacentes en la MSMD pone de relieve las conexiones entre las inmunidades innata y adaptativa, así como el papel clave desempeñado por el IFN- γ en el combate de infección por micobacterias, organismos intracelulares que pueden causar tuberculosis y lepra. Durante infección natural por micobacterias, macrófagos en el pulmón, o DC en el ganglio linfático de drenaje, reconocen estas bacterias por medio de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como TLR2 y TLR4, que desencadenan migración hacia ganglios linfáticos seguida por activación de APC y diferenciación de las mismas. En presencia de coestimulación fuerte, como unión de CD40 sobre la APC con CD40L sobre la célula T, estas APC activadas producen cantidades importantes de IL-12 e IL-23, que pueden unirse a sus receptores sobre células T_H y células NK, respectivamente. Esto conduce a la producción de citocinas como IFN- γ , IL-17 y TNF- α . En un asa de retroacción positiva, las células T_H en este ambiente se diferencian hacia células tipo T_H1, productoras adicionales de IFN- γ . En el momento de unión al IFN- γ R sobre APC, esta citocina induce una cascada de emisión de señales, que involucra cinasas Janus y STAT1, que da lugar a fagocitosis aumentada y fusión fagolisosomal óptima, lo que mata con eficacia bacterias fagocitadas.

Esta historia de infección por micobacterias hace que los genes o las proteínas defectuosos ahora implicados en la MSMD no generen gran sorpresa (figura 18-6). Hasta la fecha, seis genes dentro de las vías del IFN- γ /IL-12/IL-23 han quedado enlazados a MSMD, entre ellos los que codifican para IL-12, IL-12R, IFN- γ R (ambas cadenas), STAT1, y una cinasa torrente abajo de la emisión de señales de IL-12 (TYK2). Otro gen enlazado a MSMD, llamado *NEMO*, controla la conducta de la molécula de transducción de señal NF- κ B (figura 3-17), que puede afectar la inducción (dependiente de CD40) de IL-12. No obstante, casi todas las mutaciones en *NEMO* llevan a defectos inmunitarios y patrones de susceptibilidad más difundidos que los que se observan en pacientes con MSMD típicos. El gen y el tipo de mutación específicos determinan cuáles otros agentes

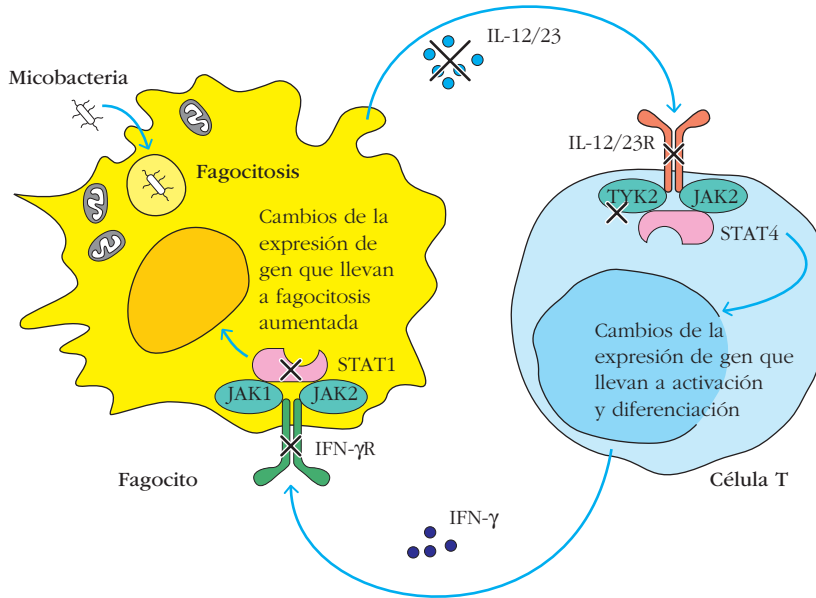


FIGURA 18-6 Defectos genéticos que dan lugar a susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias (MSMD). Muchas inmunodeficiencias primarias asociadas con susceptibilidad aumentada a infección por micobacterias se vinculan con defectos en la vía del IFN- γ (p. ej., IFN- γ R o la molécula señalización STAT1 relacionada) o la vía de señalización de IL-12/23 (p. ej., IL-12, IL-12R y la molécula señalización TYK2 asociada). Estas vías tienen particular importancia en la eliminación de infecciones intravesiculares. [Cottle, L.E., *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease*, Clinical Genetics 2011:79, 17-22, con modificaciones.]

patógenos pueden plantear un riesgo para estos pacientes, si es que alguno lo hace, e influir sobre el pronóstico, así como sobre las opciones de tratamiento.

Las deficiencias de complemento son relativamente comunes

En el capítulo 6 se describen las enfermedades de inmunodeficiencia originadas por defectos en el sistema de complemento, que tienen desencadenantes innatos, así como adaptativos. Dependiendo del componente específico que es defectuoso, estas inmunodeficiencias pueden manifestarse como un fracaso generalizado para activar el complemento (p. ej., defectos de C4) o fracasos de vías o funciones separadas (p. ej., activación de la vía alternativa). Casi todas las deficiencias de complemento se asocian con susceptibilidad aumentada a infecciones bacterianas y/o enfermedades por inmunocomplejos. Por ejemplo, la deficiencia de properdina, que estabiliza la C3 convertasa en la vía alternativa del complemento, se origina por un defecto en un gen situado en el cromosoma X y se asocia de manera específica con riesgo aumentado de infección por especies de *Neisseria*. Estos tipos de infección bacteriana también son más comunes en quienes tienen defectos de los componentes finales del complemento, incluso C5-C9. Los defectos en la lectina de unión (binding) a manosa (MBL) dan lugar a susceptibilidad aumentada a diversas infecciones por bacterias u hongos. Recuerde que el MBL es un iniciador clave del ataque por complemento contra muchos agentes patógenos, y es un componente importante de la respuesta inmunitaria innata a muchos organismos (capítulo 6).

La inmunodeficiencia que altera la regulación inmunitaria puede manifestarse como autoinmunidad

Además de reconocer agentes extraños y eliminarlos, el sistema inmunitario adaptativo debe aprender a reconocer

proteínas de MHC propias y ser proactivo en la supresión de reacciones a antígenos propios en el huésped. Estos procesos son llevados a cabo por la inducción de tolerancia en el timo y por las actividades de vigilancia de células T reguladoras (células T_{REG}; capítulos 9 y 16). Las alteraciones de genes involucrados en estos procesos reguladores u homeostáticos inmunitarios, aunque causados por inmunodeficiencias congénitas, en la actualidad se manifiestan como actividad inmunitaria excesiva, o autoinmunidad (véanse más adelante y el capítulo 16).

Poliendocrinopatía autoinmunitaria y distrofia ectodérmica

Los individuos que tienen un defecto del gen regulador de la autoinmunidad *AIRE* (capítulo 9), sufren una enfermedad llamada **poliendocrinopatía autoinmunitaria y distrofia ectodérmica (APECED)**. La proteína *AIRE* es expresada en células epiteliales medulares del timo, donde actúa como un factor de transcripción para controlar la expresión de toda una serie de antígenos restringidos a tejido. La expresión apropiada de estas proteínas periféricas en el timo facilita la selección negativa de células T en potencia autorreactivas antes de que puedan salir hacia la circulación. Parece ser que la expresión deprimida de *AIRE* en estos individuos da lugar a cifras reducidas de antígenos específicos para tejido en células epiteliales del timo, lo que permite el escape de células T autorreactivas hacia la periferia, donde precipitan autoinmunidad específica para órgano. Los pacientes con APECED experimentan inhibición de la función endocrina, incluso hipoadrenalismo, hipoparatiroidismo e hipotiroidismo, junto con candidiasis crónica. En estos individuos se observan respuestas autoinmunitarias contra antígenos presentes en estos órganos endocrinos, así como en la corteza suprarrenal, las gónadas y las células β pancreáticas. Aunque también se observan autoanticuerpos contra estos tejidos, éstos pueden producirse por la destrucción de tejido mediada por células T patogénicas.

Síndrome de disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado a X (IPEX)

Aunque muchas células T que tienen la capacidad para reconocer antígenos propios son destruidas en el timo durante selección negativa, una clase de células T $CD4^+$ con capacidades reguladoras sobreviven e inhiben de manera activa reacciones contra estos antígenos propios. El desarrollo y la función de estas células T_{REG} son controlados por un regulador maestro y factor de transcripción, llamado FoxP3 (capítulos 9 y 16). Los pacientes con **síndrome de disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado a X (IPEX)** han heredado un gen *FoxP3* mutado, y carecen de expresión de esta proteína, lo cual da pie a falta casi completa de células T_{REG} . Sin estas células reguladoras en la periferia, las células T autorreactivas que han escapado a la tolerancia central en el timo no son controladas, lo cual lleva a enfermedad autoinmunitaria sistémica. Los lactantes afectados muestran destrucción inmunitaria del intestino, el páncreas, la tiroides y la piel, y a menudo mueren en el transcurso de los primeros dos años de vida debido a sepsis y falta de crecimiento y desarrollo.

Los trastornos de inmunodeficiencia se tratan mediante terapia de reemplazo

Aunque no hay curas cuyo éxito sea seguro para trastornos de inmunodeficiencia, existen varias posibilidades de tratamiento. Además del uso de agentes antimicrobianos y la opción drástica de aislamiento total de exposición a cualquier agente patógeno oportunista, las opciones de tratamiento para inmunodeficiencias son:

- Reemplazo de una proteína faltante
- Reemplazo de un tipo o línea celular faltante
- Reemplazo de un gen faltante o defectuoso

Para trastornos que alteran la producción de anticuerpos, el curso clásico de tratamiento es la administración de la proteína inmunoglobulina faltante. La gammaglobulina humana combinada administrada por vía intravenosa o subcutánea protege contra infección recurrente en muchos tipos de inmunodeficiencia. El mantenimiento de cifras razonablemente altas de inmunoglobulina sérica (5 mg/ml de suero) evitará las infecciones más comunes en el paciente agammaglobulinémico. Los avances en la preparación de anticuerpos monoclonales humanos y en la capacidad para producir mediante procedimientos de ingeniería genética anticuerpos quiméricos con regiones V de ratón y regiones C derivadas de ser humano, hacen posible preparar anticuerpos específicos para agentes patógenos importantes (capítulo 20).

Los avances en biología molecular hacen posible clonar los genes que codifican para otras proteínas importantes desde el punto de vista inmunitario, como citocinas, y expresar estos genes *in vitro*, usando sistemas de expresión bacterianos o eucariotes. La disponibilidad de ese tipo de proteínas permite nuevos modos de terapia en los cuales se pueden reemplazar proteínas importantes desde el punto de vista inmunológico o aumentar sus concentraciones en el paciente. Por ejemplo, el suministro de IFN- γ recombinante ha resultado eficaz para pacientes con CGD, y la adenosina desaminasa recombinante se

ha administrado con buenos resultados a pacientes con SCID que muestran deficiencia de ADA.

El reemplazo celular como terapia para algunas inmunodeficiencias se ha hecho posible por el progreso en el trasplante de médula ósea, o de células madre (stem) hematopoyéticas (HSC) (capítulo 16) y es la cura a largo plazo potencial primaria para pacientes con SCID. La transferencia de HSC desde un donante inmunocompetente permite el desarrollo de un sistema inmunitario funcional (recuadro 2-2, Enfoque clínico). Se han reportado tasas de éxito de más de 90% para los pacientes que son suficientemente afortunados como para tener un donante idéntico en cuanto a antígeno leucocítico humano (HLA). En casos en los cuales hay coincidencia parcial de HLA, el tratamiento durante los primeros meses de vida tiene el mejor pronóstico para obtener resultados relativamente de larga duración. Estos procedimientos también pueden ser relativamente exitosos en lactantes con SCID cuando se usa médula ósea donada haploidéntica (coincidencia completa de un grupo de genes que codifican para HLA o haplotipo). En este caso, se eliminan células T a fin de evitar enfermedad de injerto contra huésped, y células madre $CD34^+$ son enriquecidas antes de introducir al receptor la médula ósea donada. Una variación del trasplante de médula ósea es la inyección de células $CD34^+$ parentales *in utero* cuando se espera el nacimiento de un lactante con SCID.

Si se ha identificado un defecto en un solo gen, como defectos de adenosina desaminasa o de IL-2R γ , el reemplazo del gen defectuoso, o terapia génica, puede ser una opción de tratamiento. Durante los últimos 20 años se han emprendido varias pruebas clínicas de terapia génica para estos dos tipos de SCID, con resultados mixtos. En estos estudios, primero se aíslan HSC $CD34^+$ a partir de la médula ósea o de sangre de cordón umbilical de donantes idénticos en cuanto a HLA o haploidénticos. Se efectúa transducción del gen corregido hacia estas células y a continuación se introducen en el paciente, en algunos casos después de acondicionamiento con mieloablación, un pretratamiento que destruye leucocitos existentes, lo cual “hace espacio” para la incorporación de las nuevas células injertadas. En 2012 habían transcurrido más de dos décadas desde que se efectuaron estos estudios iniciales. En general, la terapia génica para el defecto de IL-2R γ ha sido un poco más exitosa que tratamientos similares para deficiencia de ADA; ha proporcionado tasas de corrección de inmunodeficiencia de aproximadamente 85% en contraposición con 70%, respectivamente. Esto quizá se debe a la presencia de defectos de ADA en tipos de células que no son leucocitos. Aunque estas terapias han permitido que la mayoría de los individuos tratados recuperen función inmunitaria importante, ha habido algunos contratiempos. En cinco de los primeros 20 casos de terapia génica para SCID ligada a X, la inserción del vector usado para transferir el gen corregido llevó a mutagénesis y desarrollo de leucemia. La mayor parte de estos casos se resolvió exitosamente; sin embargo, un individuo murió por este cáncer, lo que suspendió efectivamente estudios adicionales. Se encuentran en proceso estudios para rediseñar los vectores usados, hacerlos más seguros y dirigir específicamente la integración hacia regiones inactivas del genoma.

Modelos de inmunodeficiencia en animales se han usado para estudiar la función inmunitaria básica

Hay una buena razón por la cual las PID a veces se llaman experimentos de la naturaleza. Muchos de los detalles moleculares

de cómo funciona el sistema inmunitario han provenido del descubrimiento y el estudio de las partes alteradas. Lo que es más importante, observaciones hechas en humanos con PID y en modelos de inmunodeficiencia en animales han enseñado qué preguntas hacer. ¿El sistema inmunitario está implicado en la vigilancia para cáncer? (La respuesta es sí, y no siempre es buena; capítulo 19.) ¿Cómo un defecto en el IL-2R conduce a una falta total de células B, así como de células T? ¿Cómo puede la mutación de un gen único relacionado con inmunidad causar ataque inmunitario de toda una serie de proteínas propias diferentes? (Véanse antes las respuestas a ambas preguntas.) Y la lista continúa.

Animales de experimentación con inmunodeficiencias primarias espontáneas o producidas mediante procedimientos de ingeniería han proporcionado un terreno fértil para manipular procesos inmunitarios básicos y estudiarlos. Al comparar los fenotipos de animales con y sin estos bloqueos en ciertos componentes del sistema inmunitario, los científicos han sido capaces de comprender muchos detalles de procesos inmunitarios normales. Los dos modelos en animales de inmunodeficiencia primaria más ampliamente usados son el ratón atímico, o desnudo, y el ratón SCID. Empero, el desarrollo de otros animales genéticamente alterados en los cuales se efectúa delección (*knockout*), o se produce mutación, de un gen de la inmunidad blanco único, también ha proporcionado información valiosa acerca de la función de estos genes en el combate de la infección, y ha puesto de relieve algunas conexiones inesperadas entre el sistema inmunitario y otros sistemas en el organismo.

Ratones desnudos (atímicos)

En 1962 Norman Roy Grist descubrió un rasgo genético designado *nu* (ahora llamado *Foxn1^{nu}*), que es controlado por un gen recesivo en el cromosoma 11. Ratones homocigóticos para este rasgo (*nu/nu*, o ratones desnudos) carecen de pelo y tienen un timo vestigial (figura 18-7). Los miembros de camada *nu/wt* heterocigóticos tienen pelo, y timo normal. Ahora se sabe que el gen *FOXN1* mutado codifica para un factor de transcripción, que se expresa principalmente en el timo y en células epiteliales de la piel, y está implicado en la diferenciación y la supervivencia celulares, lo que sugiere que la pérdida de pelo y la inmunodeficiencia tal vez se originen por el mismo defecto. Al igual que humanos nacidos con inmunodeficiencia grave, estos ratones no sobreviven mucho tiempo sin intervención y 50% o más muere en el transcurso de las primeras dos semanas después del nacimiento por infección oportunista si se aloja en condiciones estándar. Cuando estos animales van a usarse para propósitos experimentales, las precauciones incluyen el uso de alimento, agua, jaulas y camas esterilizadas. Las jaulas se protegen del polvo

al colocarlas en un estante de flujo laminar o al usar filtros de aire adaptados a la jaula.

Los ratones desnudos se han estudiado durante muchos años, y han llegado a ser un recurso para la investigación biomédica. Por ejemplo, dado que estos ratones pueden tolerar permanentemente tanto aloinjertos como xenoinjertos (tejido proveniente de otra especie), tienen varios usos experimentales prácticos en el estudio del trasplante y del cáncer. En el ratón desnudo pueden hacerse crecer hibridomas (células B inmortalizadas) o tumores sólidos de cualquier origen, lo que permite su propagación y la evaluación de nuevas técnicas de obtención de imágenes de tumores o tratamientos farmacológicos para cáncer en estos animales.

El ratón SCID

En 1983, Melvin y Gayle Bosma y sus colegas describieron una mutación autosómica recesiva en ratones que dio lugar a una deficiencia grave en linfocitos maduros. Designaron el rasgo SCID debido a su similitud con la inmunodeficiencia combinada grave de seres humanos. Se mostró que el ratón SCID tiene células de las líneas B y T tempranas, pero una falta casi total de células linfoides en el timo, el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido intestinal, las ubicaciones habituales de células T y B funcionales. Las células precursoras en el ratón SCID parecieron ser incapaces de diferenciarse hacia linfocitos B y T funcionales maduros. Líneas de ratones endogámicos que portan este defecto, que ahora se han propagado y estudiado con gran detalle, no sintetizan anticuerpos ni llevan a cabo reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado ni de rechazo de injerto. Al carecer de gran parte de su respuesta adaptativa, sucumben a infección en etapas tempranas de la vida si no se mantienen en ambientes en extremo libres de agentes patógenos. Las células hematopoyéticas que no son linfocitos se desarrollan normalmente en el ratón SCID; los eritrocitos, monocitos y granulocitos están presentes y son funcionales. Al igual que en humanos, los ratones SCID pueden hacerse competentes desde el punto de vista inmunitario por medio de trasplante de células madre desde un donante compatible.

La mutación se descubrió en un gen llamado proteína cinasa (*kinase*), activada por DNA, polipéptido catalítico (*PRKDC*), que más tarde se mostró que participa en la vía de reparación de roturas de DNA bicatenarias importante para la recombinación de gen que codifica para receptor específico para antígeno en células B y T. Este defecto es una mutación con fugas: un cierto número de ratones SCID sintetiza inmunoglobulina y alrededor de la mitad de estos ratones también puede rechazar aloinjertos cutáneos, lo que sugiere la presencia de componentes de la inmunidad tanto humoral como adaptativa. Este fenotipo con

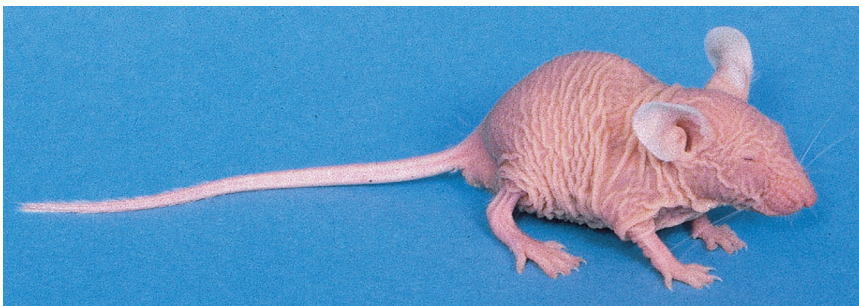


FIGURA 18-7 Un ratón desnudo (*Foxn1^{nu}/Foxn1^{nu}*). Este defecto lleva a falta de timo o a un timo vestigial, y a inmunodeficiencia mediada por células. [Cortesía del Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine.]

fugas ha limitado un poco el uso difundido de estos ratones en laboratorios de investigación. Con todo, su capacidad, al igual que el ratón desnudo, para aceptar tejido injertado proveniente de cualquier especie ha llevado al desarrollo de ratones quiméricos reconstituidos con un sistema inmunitario *humanizado* (llamados hu-SCID). Estas células humanas pueden desarrollarse de una manera normal y, como resultado, los ratones hu-SCID contienen células T, células B e inmunoglobulina de origen humano. En una aplicación importante, estos ratones pueden ser infectados por HIV-1, un agente patógeno que no infecta células de ratón. Esto proporciona un modelo en animal en el cual probar estrategias terapéuticas o profilácticas contra infección por HIV.

Ratones con delección (*knockout*) de RAG

La utilidad potencial de un modelo en ratón que carece de inmunidad adaptativa, o de ciertos componentes de respuestas adaptativas, llevó a la producción mediante procedimientos de ingeniería de ratones con mutaciones más dirigidas. Podría decirse que los más ampliamente usados han sido ratones con delecciones en una de las enzimas activadoras de recombinación, RAG1 y RAG2, de las cuales depende el reordenamiento de genes que codifican para inmunoglobulina o para receptor de célula T. Dado que ambas enzimas se requieren para recombinación, los fenotipos de los dos son casi idénticos, aunque la falta de RAG2 bloquea el desarrollo de células B y T a una etapa más temprana y de modo más completo. A diferencia de los ratones desnudos o de los ratones SCID, los ratones con delección (*knockout*) de RAG2 muestran defectos “ceñidos” en los compartimentos tanto de células B como de células T; las células precursoras no pueden reordenar los genes que codifican para receptores específicos para antígeno, o proceder a lo largo de una vía de desarrollo normal y, así, no hay células B ni T. Con un fenotipo SCID, los ratones con delección (*knockout*) de RAG pueden usarse como una alternativa para ratones desnudos, o para ratones SCID convencionales. Sus aplicaciones incluyen investigación de cáncer y enfermedad infecciosa experimental, así como investigaciones más dirigidas de la función de gen. Los ratones con delección (*knockout*) de RAG pueden ser la cepa de fondo para la producción de ratones transgénicos que portan genes que codifican para receptor de célula T o de célula B reordenados específicos. Por ejemplo, dado que estos *loci* ya han sido reordenados, los transgenes que codifican para receptor de célula T no requerirán las enzimas RAG y pueden desarrollarse “normalmente” en el timo, lo que permite a los inmunólogos estudiar los eventos que ocurren durante selección positiva y negativa mientras observan la conducta de un millón o más células T del mismo clonotipo. Si bien el grado al cual esto representa desarrollo *in vivo* en verdad típico de una célula T es cuestionable, este modelo se ha usado ampliamente para hacer muchas preguntas importantes relacionadas con la restricción y tolerancia a MHC, y responderlas.

Inmunodeficiencias secundarias

Como se describió, diversos defectos en el sistema inmunitario pueden dar lugar a inmunodeficiencia. Además de las inmunodeficiencias primarias hereditarias, también hay inmunodeficiencias adquiridas (secundarias). Si bien el SIDA originado por infección por HIV es la más conocida de éstas, otros factores,

como la farmacoterapia, enfermedad metabólica o malnutrición, también pueden tener repercusiones sobre la función inmunitaria, y llevar a deficiencias secundarias. Al igual que en la inmunodeficiencia primaria, los síntomas comprenden susceptibilidad aumentada a agentes infecciosos comunes y a veces infecciones oportunistas. El efecto depende del grado de supresión inmunitaria y factores de susceptibilidad del huésped inherentes, pero puede variar desde síntomas clínicos nulos hasta colapso casi completo del sistema inmunitario, como en el SIDA inducido por HIV. En la mayor parte de los casos, la supresión del padecimiento o el estado externo que causa la deficiencia puede dar lugar a restitución de la función inmunitaria. En la primera parte de esta sección se cubrirá la inmunodeficiencia secundaria debida a algunas causas que no son el HIV y en el resto se abordará el SIDA.

Una inmunodeficiencia secundaria que se ha reconocido durante cierto tiempo pero que tiene una causa desconocida es la **hipogammaglobulinemia** adquirida. Esta enfermedad a veces se confunde con CVID, un padecimiento que muestra predisposición genética (véase antes). Los síntomas son infección recurrente y la enfermedad típicamente se manifiesta en adultos jóvenes que tienen cifras muy bajas pero detectables de inmunoglobulina total, con números y función normales de células T. Aun así, algunos casos comprenden defectos de células T, que pueden agravarse conforme progresa la enfermedad. La enfermedad por lo general se trata con inmunoglobulina, lo cual permite a los pacientes vivir una vida relativamente normal. A diferencia de las deficiencias primarias similares antes descritas, no hay evidencia de transmisión genética de esta enfermedad. Las madres con hipogammaglobulinemia adquirida dan a luz lactantes normales. De cualquier modo, en el momento del nacimiento estos lactantes tendrán deficiencia de inmunoglobulina circulante debido a la falta de IgG en la circulación materna que pueda transferirse de manera pasiva al lactante.

Otra forma de inmunodeficiencia secundaria, la **inmunodeficiencia inducida por agente**, se produce por exposición a cualquiera de varios agentes ambientales que inducen un estado inmunosuprimido. Éstos podrían ser fármacos inmunosupresores usados para combatir enfermedades autoinmunitarias, como artritis reumatoide, o los corticosteroides comúnmente usados durante procedimientos de trasplante para disminuir el ataque del sistema inmunitario contra órganos donados. El mecanismo de acción de estos agentes inmunosupresores varía, al igual que los defectos de la función inmunitaria, aunque las células T son un blanco común. Se han hecho esfuerzos recientes por usar medios más específicos de inducir tolerancia a aloinjertos a fin de sortear los efectos secundarios no deseados de la inmunosupresión general (capítulo 16). Además, los tratamientos con fármacos citotóxicos o con radiación administrados para tratar diversas formas de cáncer, así como la exposición accidental a radiación, suelen dañar células en división rápida en el organismo, incluso las del sistema inmunitario, lo cual induce un estado de inmunodeficiencia temporal como una consecuencia no deseada. Los pacientes que reciben ese tipo de terapia se deben vigilar de manera estrecha y tratar con antibióticos o inmunoglobulina si aparece infección.

Las edades extremas también son factores naturales en la función inmunitaria. Los niños de muy corta edad, y los ancianos, sufren deterioros de la función inmunitaria que típicamente no se observan durante el resto de la vida. Los recién nacidos y en especial los lactantes prematuros, pueden ser muy susceptibles a

infección; el grado de prematuridad está enlazado con el grado de disfunción inmunitaria. Si bien todos los componentes de la inmunidad básicos existen en recién nacidos a término sanos, el rango completo de las funciones de las inmunidades innata y adaptativa tarda cierto tiempo en madurar. Junto con la presencia de anticuerpos maternos pasivos durante aproximadamente los primeros seis meses de vida, esto es en parte la razón de un programa de vacunación gradual contra las enfermedades infecciosas propias de la niñez comunes que alcanzan un máximo alrededor del primer año de edad (capítulo 17). En etapas más avanzadas de la vida, los individuos de nuevo experimentan un riesgo creciente de infección, en especial por bacterias y virus, así como más enfermedades malignas. La inmunidad mediada por células por lo general está deprimida, y si bien hay números aumentados de células B de memoria e IgG circulante, la diversidad del repertorio de células B está disminuida.

La causa más común de inmunodeficiencia adquirida, que incluso hace que parezca pequeño el número de individuos en todo el mundo afectados por SIDA, es la desnutrición grave, que afecta las inmunidades tanto innata como adaptativa. Los periodos sostenidos con dietas con contenido proteínico-calórico muy bajo (hipoproteíemia) se asocian con depresión del número y la función de células T, aunque los efectos perjudiciales sobre células B pueden tardar más en aparecer. No está clara la razón de esto, aunque cierta evidencia sugiere un sesgo hacia vías inmunitarias antiinflamatorias (p. ej., IL-10 y células T_{REG}) cuando la proteína es escasa. Además de proteína, una insuficiencia en micronutrientes, como zinc y ácido ascórbico, probablemente contribuye a la inmunodeficiencia general y susceptibilidad aumentada a infección oportunista que ocurre con la malnutrición. Esto puede complicarse más por estrés e infección, ambos de los cuales pueden contribuir a diarrea, lo cual reduce más la absorción de nutrientes en el intestino. La deficiencia de vitamina D, que se requiere para la captación de calcio y para la salud ósea, también se ha enlazado con una inhibición de la capacidad de los macrófagos para actuar contra agentes patógenos intracelulares, como *M. tuberculosis*, endémico en muchas regiones del mundo donde las personas tienen riesgo más alto de malnutrición. De este modo, la malnutrición grave ocupa un sitio como una de las causas más prevenibles de función inmunitaria inadecuada en individuos por lo demás sanos, y cuando se combina con infección crónica (como con infección por HIV/SIDA, tuberculosis, o cólera) puede ser más mortífera.

La infección por HIV/SIDA ha cobrado millones de vidas en todo el mundo

En años recientes, todas las otras formas de inmunodeficiencia han sido eclipsadas por una epidemia de inmunodeficiencia grave causada por el agente infeccioso llamado virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). El HIV causa SIDA que se reconoció por vez primera como infecciones oportunistas en una agrupación de individuos en ambas costas de Estados Unidos en junio de 1981. Este grupo de pacientes mostró infecciones poco comunes, entre ellas por el hongo patógeno oportunista *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*), que causa neumonía (pneumonia) por *P. jirovecii* (PCP) en personas con inmunodeficiencia. Con anterioridad, estas infecciones se limitaban principalmente a individuos que recibían fármacos inmunosupresores. Además de PCP, algunos de los primeros pacientes tuvieron sarcoma de Kaposi, un tumor cutáneo en extremo raro, así como otras infecciones oportunistas que rara vez se encontraban. La evaluación más completa

mostró que todos los pacientes tuvieron una deficiencia notoria común en respuestas inmunitarias mediadas por células, y un decremento importante de la subpoblación de células T que portan el marcador CD4 (células auxiliares T). Cuando los epidemiólogos examinaron los antecedentes de los primeros pacientes que presentaron este nuevo síndrome, encontraron que casi todos eran varones homosexuales. Durante los primeros años antes de que se supiera la causa o la ruta de transmisión y, conforme el número de casos de SIDA aumentó en todo el mundo, las personas que se creyó que tenían riesgo más alto de SIDA eran los varones homosexuales, individuos heterosexuales promiscuos de uno u otro sexo y sus parejas, usuarios de drogas por vía intravenosa, personas que recibieron sangre o productos de la sangre antes de 1985 y lactantes hijos de madres infectadas por HIV. Ahora se sabe que todos estos pacientes iniciales tuvieron contacto íntimo con un individuo infectado por HIV o exposición a sangre contaminada por HIV.

Desde su descubrimiento a principios de la década de 1980-1989, el SIDA ha aumentado a proporciones epidémicas en todo el mundo. Hacia diciembre de 2011, alrededor de 34 millones de personas estuvieron viviendo con infección por HIV, 1.3 millones en Estados Unidos. Aunque el reporte de casos de SIDA es obligatorio en Estados Unidos, en muchos estados no se exige que se informen casos de infección por HIV que todavía no han progresado a SIDA, lo que hace que el recuento de individuos infectados por HIV sea un estimado. El perfil demográfico de nuevas infecciones por HIV está evolucionando en Estados Unidos, donde las minorías raciales y étnicas, en especial varones, están siendo afectadas de modo desproporcionado (figura 18-8).

La carga generada por la infección por HIV/SIDA en Estados Unidos es empujada por las cifras en otras partes del mundo. En la figura 18-19 se muestra la distribución mundial de las personas afectadas por HIV. Al final de 2010, un estimado de 23.5 millones de personas estuvieron viviendo con infección por HIV en África subsahariana, la región más afectada, y otros

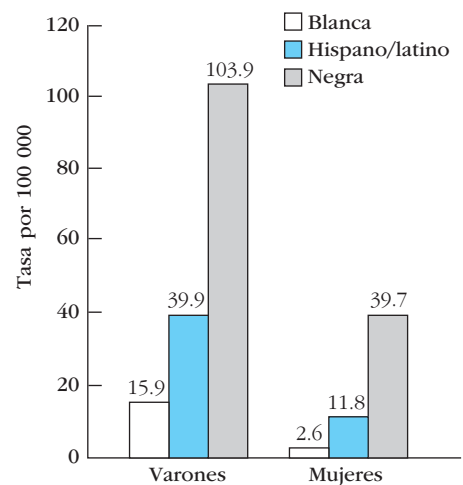


FIGURA 18-8 Tasa de nuevas infecciones por HIV-1 en Estados Unidos en 2009, clasificadas por raza/grupo étnico y género. Datos demográficos recientes sugieren un incremento desproporcionado y en ampliación del número de infecciones nuevas por HIV-1 entre sujetos de raza negra e hispanos en comparación con sujetos de raza blanca, especialmente entre varones. [Centers for Disease Control, www.cdc.gov/hiv/resources/.]

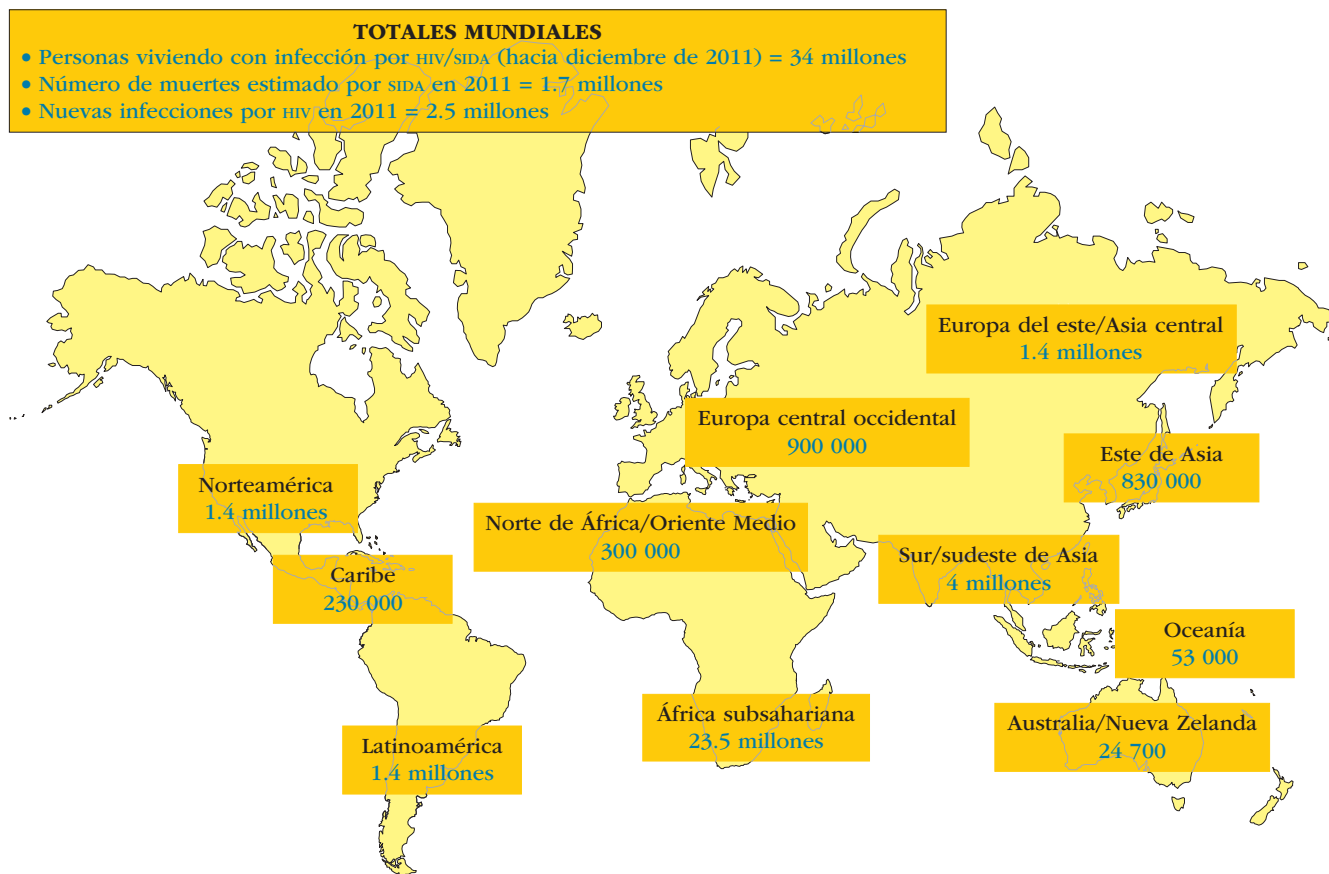


FIGURA 18-9 La epidemia mundial de SIDA. Hacia 2011, aproximadamente 34 millones de personas en todo el mundo estuvieron viviendo con infección por HIV; la mayoría de ellas estuvo en el África subsahariana y en el sudeste de Asia. Si bien la tasa de infecciones nuevas está disminuyendo, se estima que en 2011 unos 2.5 millones de personas contrajeron infección por HIV. [UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic (2012), www.unaids.org/globalreport/global_report.htm.]

4 millones en el sur y el sudeste de Asia. Las estadísticas epidemiológicas estiman que más de 24 millones de personas en todo el mundo han muerto por SIDA desde el inicio de la epidemia, dejando en la orfandad a millones de niños. Pese a un mejor entendimiento de cómo se transmite el HIV, los estimados indican que en 2011 ocurrieron 2.5 millones de infecciones por HIV nuevas, ¡lo cual asciende a casi 7 000 infecciones nuevas cada día! Ahora las buenas noticias: las tasas de nuevas infecciones por HIV disminuyeron 20% en todo el mundo en 2011 en comparación con 2001 y el acceso a fármacos que salvan la vida se ha expandido de manera significativa. Estas ganancias son atribuibles en parte a la United Nations Declaration of Commitment on HIV/AIDS, firmada en 2001, que ha allanado el camino para programas de prevención y educación redoblados en todo el mundo, así como expandido programas de acceso a fármacos. Por supuesto, esto también ha llevado a números crecientes de individuos que viven con SIDA, conforme se alarga el periodo desde el inicio del SIDA hasta infección oportunistas. Aun así, todavía no hay una indicación de que la epidemia termine.

El retrovirus HIV-1 es el agente causal del SIDA

Algunos años después del reconocimiento del SIDA como una enfermedad infecciosa, el agente causal, ahora conocido como

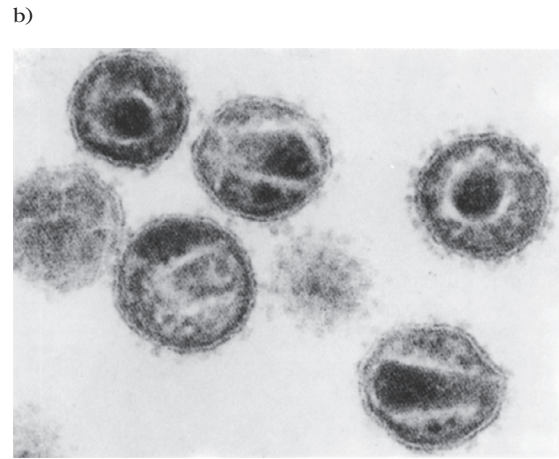
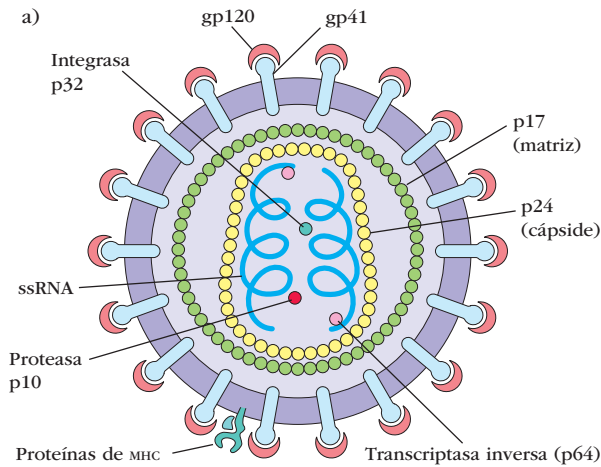
HIV-1, se descubrió y caracterizó en los laboratorios de Luc Montagnier en París, y de Robert Gallo en Bethesda, Maryland (figura 18-10). Alrededor de dos años más tarde, se encontró que el agente infeccioso es un **retrovirus** del género *lentivirus*, que muestra periodos de incubación prolongados (*lente* en latín significa “lento”). Los retrovirus portan su información genética en la forma de RNA y cuando el virus entra a una célula, este RNA es objeto de transcripción inversa (de RNA a DNA, más que en sentido contrario) por una enzima codificada por el virus, la transcriptasa inversa (*reverse transcriptase*) (RT). Esta copia de DNA, que se llama un **provirus**, es integrada en el genoma de la célula y es replicada junto con el DNA de la célula. Cuando el provirus es expresado para formar nuevos viriones (partículas virales), la célula sufre lisis. De manera alternativa, el provirus puede permanecer latente en la célula en tanto alguna señal reguladora inicia el proceso de expresión. El descubrimiento de que el HIV es un retrovirus fue novedoso, porque en esa época sólo se había identificado otro retrovirus de ser humano, el virus linfotrópico de células T humanas I (HTLV-I). Si bien las comparaciones de sus secuencias genómicas revelaron que el HIV-1 no es un familiar cercano del HTLV-I, las similitudes en las características generales llevaron al uso del nombre HTLV-III para el virus del SIDA en reportes iniciales.

FIGURA DE PERSPECTIVA GENERAL

18-10



Estructura del HIV



a) Diagrama esquemático del corte transversal del HIV. Cada virión porta 72 proyecciones de glucoproteína compuestas de gp120 y gp41: gp41 es una molécula transmembrana que cruza la bicapa lipídica de la envoltura viral, gp120 está asociada con gp41 y juntas interactúan con el receptor blanco (CD4) y el correceptor (CXCR4 o CCR5) sobre células huésped. La envoltura viral se deriva de la célula huésped, y contiene algunas proteínas de membrana de la célula huésped, incluso moléculas de MHC clase I y clase II. Dentro de la envoltura está la matriz viral (p17) y el centro, o nucleocápside (p24). El genoma del HIV consta

de dos copias de RNA monocatenario (ssRNA) que se asocian con dos moléculas de transcriptasa inversa (p64) más p10, una proteasa, y p32, una integrasa. b) Micrografía electrónica de viriones de HIV aumentados 200 000 veces. Las proyecciones de glucoproteína son débilmente visibles como "perillas" que se extienden desde la periferia de cada virión. [Parte a) adaptada de B.M. Peterlin y P.A. Luciw, 1988, *AIDS* 2:S29; parte b) tomada de una micrografía por Hans Geldenblom del Robert Koch Institute (Berlin), en R.C. Gallo y L. Montagnier, 1988, *Scientific American* 259(6):41.]

Alrededor de cinco años después del descubrimiento del HIV-1, un retrovirus pariente cercano, el HIV-2, se aisló a partir de algunos pacientes que padecían SIDA en África. A diferencia del HIV-1, su prevalencia se limita en su mayor parte a áreas del oeste de África, y la enfermedad progresa mucho más lentamente, si es que lo hace. En Guinea-Bisáu, donde el HIV-2 es más común, hasta 8% de la población puede estar persistentemente infectada, y aun así la mayoría de estos individuos experimenta un lapso de vida casi normal. Hay cierta esperanza de que los científicos puedan entender mejor el HIV-1 a partir del estudio de la cohabitación más benigna del HIV-2 y su huésped humano.

Virus relacionados con el HIV-1 se han encontrado en primates no humanos, y se cree que alguno de éstos es la fuente original del HIV-1 y el HIV-2 en seres humanos. Estos virus, variantes del virus de la inmunodeficiencia en simios (SIV), pueden causar enfermedad de inmunodeficiencia en ciertos monos infectados. Típicamente, las cepas de SIV no causan enfermedad en sus huéspedes naturales, pero producen inmunodeficiencia similar al SIDA cuando se inyectan en otra especie. Por ejemplo, el virus de monos verdes africanos (*African green monkeys*) (SIV_{agm}) está presente en un alto porcentaje de monos verdes africanos sanos, normales, en estado salvaje. No obstante, cuando se inyecta SIV_{agm} hacia macacos, causa una inmunodeficiencia grave y a menudo mortal. Se cree que el HIV-1 ha evolucionado a partir de una cepa de SIV que saltó la barrera de especie desde chimpancés

africanos hacia seres humanos, aunque se cree que el HIV-2 ha surgido a partir de una transferencia separada pero similar desde mangabeyes grises (*Cercocebus atys*) infectados por SIV. Se cree que estos dos fenómenos ocurrieron en algún momento durante el siglo XX, lo cual hace de éste un agente patógeno relativamente nuevo para la población humana.

Se han reportado varios otros retrovirus de animales más o menos similares al HIV-1. Éstos incluyen el virus de la inmunodeficiencia felina y el virus de la inmunodeficiencia bovina (FIV y BVV, respectivamente) y el virus de la leucemia murina. El estudio de estos virus de animales ha proporcionado información respecto a la naturaleza general de acción de los retrovirus y las vías para la inducción de inmunodeficiencia. Dado que el HIV no se replica en animales de laboratorio típicos, hay pocos sistemas de modelos para estudiarlo. Sólo el chimpancé apoya la infección por HIV-1 a una cifra suficiente como para que sea útil en estudios de vacunas, pero los chimpancés infectados rara vez desarrollan SIDA, lo cual limita el valor de este modelo en el estudio de la patogénesis viral. Además, el número de chimpancés disponibles para ese tipo de estudios es bajo y los temas tanto de costo como éticos involucrados impiden el uso difundido de este modelo de infección. El ratón SCID (véase antes) reconstituido con tejido linfóide de ser humano para infección por HIV-1 ha sido útil para ciertos estudios de infección por HIV-1, especialmente en el desarrollo de fármacos para combatir la replicación viral.

ENFOQUE CLÍNICO



Prevención de infección por HIV de lactantes por medio de tratamiento antirretroviral

Se estima que casi 700 000 lactantes quedaron infectados por HIV por transmisión de madre a hijo en 2005 (justo antes de la implementación difundida de tratamiento profiláctico estándar para madres infectadas por HIV). Casi todas estas infecciones se produjeron por transmisión del virus durante el parto desde madres infectadas por HIV o por transferencia de virus desde la leche durante el amamantamiento. La incidencia de infección adquirida desde la madre puede reducirse al administrar a la madre infectada un periodo de tratamiento con zidovudina o zidotimidina (AZT, un análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa [reverse] [NRTI]) durante varios meses antes del parto, y tratamiento del lactante durante seis semanas después del nacimiento. Este régimen de tratamiento es una práctica estándar en Estados Unidos. No obstante, la mayor parte de la infección por HIV en todo el mundo en lactantes ocurre en África subsahariana y otras áreas menos desarrolladas, donde el costo y la cronología del régimen con zidovudina hacen de él una solución impráctica al problema de transmisión de HIV de madres a lactantes.

Un estudio clínico realizado en 1999 sobre el fármaco antirretroviral nevirapina (un NRTI) fue esperanzador respecto a una manera práctica de combatir la transmisión de HIV en el momento del parto en condiciones de atención clínica menos que ideales. El estudio tuvo lugar en el Mulago Hospital en Kampala, Uganda, y se inscribió a 645 madres que tuvieron resultados positivos en la prueba para



FIGURA 1

Mural que muestra a una madre y su hijo en una pared externa del Mulago Hospital Complex en Kampala, Uganda, sitio del estudio clínico que demostró que la nevirapina redujo mucho la transmisión de HIV de la madre al lactante en el momento del parto. [Cortesía de Thomas Quinn, Johns Hopkins University.]

infección por HIV (figura 1). Alrededor de la mitad de las madres recibieron una dosis única de nevirapina al inicio del trabajo de parto, y sus lactantes recibieron una dosis única un día después del nacimiento. La dosis y la cronología estuvieron dictadas por el egreso rápido habitual en el hospital. El extremo testigo del estudio comprendió un

periodo de tratamiento más extenso con zidovudina, pero las condiciones locales no permitieron administrar el periodo de tratamiento completo que típicamente se administra a madres infectadas en Estados Unidos. Se vigiló a los sujetos durante al menos 18 meses. Las madres infectadas amamantaron a 99% de los lactantes en este estudio, de modo

El HIV-1 se propaga por contacto íntimo con líquidos corporales infectados

Aunque algunos de los detalles que involucran el mecanismo mediante el cual el HIV-1 infecta a un individuo aún son incompletos, se ha resuelto el panorama general de las rutas de transmisión. Los datos epidemiológicos indican que los medios de transmisión más comunes son coito vaginal y anal, recepción de sangre o productos de la sangre infectados, y paso desde madres infectadas por HIV hacia sus lactantes. Antes de la práctica sistemática de pruebas para HIV-1, los pacientes que recibían transfusiones de sangre y los hemofílicos que recibían productos de la sangre estuvieron en alto riesgo de infección por HIV-1. La exposición a sangre infectada explica la incidencia alta de SIDA entre usuarios de drogas por vía intravenosa, que a menudo comparten agujas hipodérmicas. Los lactantes hijos de madres

infectadas por HIV-1 tienen un riesgo alto de infección; sin profilaxis, más de 25% de estos recién nacidos puede quedar infectado por el virus. Sin embargo, los programas de cesárea electiva y de tratamiento antirretroviral para embarazadas HIV⁺ y sus recién nacidos están disminuyendo mucho estas cifras (recuadro 18-1, Enfoque clínico).

En la epidemia mundial, se estima que aproximadamente 75% de los casos de transmisión de HIV es atribuible a contacto sexual. La presencia de otras enfermedades (*diseases*) de transmisión sexual (STD) aumenta la probabilidad de transmisión, y en situaciones en las cuales florecen las STD —como prostitución no regulada— estas infecciones probablemente representan un poderoso cofactor para la transmisión sexual de HIV-1. Las lesiones abiertas y las células inflamatorias activadas (algunas de las cuales pueden expresar receptores para HIV) asociadas con STD favorecen la transferencia y la fijación del

RECUADRO 18-1

que la prueba mide un intervalo considerable durante el cual los lactantes quedaron expuestos a riesgo de infección en el momento del nacimiento y durante el amamantamiento.

Se practicaron pruebas para infección por HIV en los lactantes en varias ocasiones después del nacimiento hasta los 18 meses de edad usando una prueba de PCR de RNA y en momentos posteriores para anticuerpos contra HIV-1 (después de que los anticuerpos maternos ya no interferirían con la prueba). Se estima que la tasa de infección general para lactantes hijos de madres no tratadas es de alrededor de 37%. En Estados Unidos, cuando se utiliza el periodo de tratamiento completo con zidovudina, la tasa disminuye a 20%. Los resultados muy alentadores del estudio efectuado en Uganda revelaron infección en sólo 13.5% de los lactantes en el grupo tratado con nevirapina cuando se les practicaron pruebas a las 16 semanas de edad. De los que recibieron un periodo de tratamiento breve con zidovudina, 22.1% estuvo infectado a esta edad, en comparación con 40.2% en un grupo pequeño que recibió placebo. En el seguimiento del grupo de prueba a los 18 meses, 15.7% de quienes recibieron nevirapina estuvo infectado, mientras que 25.8% de los que recibieron zidovudina fue positivo para HIV-1.

Estos resultados promisorios llevaron a que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendará el uso de este régimen con nevirapina en todos los casos en los cuales la transmisión de HIV de la madre al lactante era un peligro. Empero ¿qué hay acerca de los riesgos asociados con el amamantamiento? En 2007, se estimó que hasta 200 000 lactantes

quedan infectados por HIV anualmente por medio de la leche materna. En países con recursos limitados, la nutrición temprana inadecuada y la susceptibilidad a enfermedad son factores clave en las tasas de mortalidad de lactantes; el amamantamiento reduce de manera significativa estos riesgos. Por ende, se efectuó una investigación de seguimiento llamada estudio *Breastfeeding, Antiretrovirals, and Nutrition (BAN)* en Lilongwe, Malawi, de 2006 a 2008. En esta investigación se empleó una dosis de nevirapina para la madre y el hijo en el momento del parto, seguida por siete días de tratamiento del par con dos NRTI. Los 2 369 pares de madre-lactante a continuación se asignaron al azar a uno de tres grupos de profilaxis después del parto: tratamiento materno, tratamiento del lactante o control con placebo. Las madres en el régimen materno recibieron un coctel de tres fármacos durante 28 semanas después del parto, incluso dos NRTI y sea un NNRTI o un inhibidor de proteasa. Los lactantes en el grupo de tratamiento de lactantes recibieron nevirapina a diario durante el mismo periodo, mientras que los participantes iniciales en la población testigo no recibieron tratamiento adicional (en la última parte del estudio, no se inscribieron pares nuevos en este grupo). Se alentó a todas las madres a amamantar durante seis meses y proceder al destete antes de los siete meses. Al comparar la tasa de transmisión de HIV que ocurrió durante el amamantamiento (de las semanas 2 a 28) en la población testigo, con los grupos de tratamiento, los resultados demostraron un efecto protector de 53% para el régimen materno, y un efecto protector de 74% en el grupo de tratamiento de lactantes.

En conjunto, las conclusiones de estos estudios de eficacia y seguridad han llevado a nuevas recomendaciones mundiales para proteger a recién nacidos contra transmisión de HIV desde la madre. En 2009, la OMS revisó sus recomendaciones para alentar el amamantamiento durante al menos 12 meses, con base en estudios en África que muestran tasas de mortalidad infantil aumentadas en lactantes destetados a una edad tan temprana como los seis meses. Se espera que con un periodo de amamantamiento extendido que incluya profilaxis con nevirapina, tanto el peligro de muerte por enfermedad o malnutrición, como el riesgo de transmisión de HIV, puedan reducirse de manera significativa, incluso en situaciones con seria limitación de recursos.

Como se mencionó, estos estudios se diseñaron para conformarse a la realidad del cuidado de la salud materna en naciones menos desarrolladas. La nevirapina plantea ventajas importantes a este respecto, incluso estabilidad del fármaco a temperatura ambiente, costo razonable y relativamente pocos efectos secundarios. La dosis de nevirapina administrada a la madre y al lactante en el momento del parto cuesta alrededor de 200 veces menos que el régimen con zidovudina usado en Estados Unidos para bloquear la transmisión de HIV en el momento del parto. De hecho, el tratamiento es lo bastante económico como para sugerir que puede ser rentable tratar a todas las madres y lactantes en el momento del parto en áreas donde las tasas de infección son altas y los costos del tratamiento con nevirapina son menores que el de las pruebas usadas para determinar infección por HIV.

virus durante el coito. Los estimados de las tasas de transmisión por exposición varían ampliamente y dependen de muchos factores, como la presencia de STD y el número de viriones. Empero, la transferencia de varón a mujer entre parejas discordantes (en las cuales un miembro está infectado, no así el otro) durante coito vaginal es aproximadamente dos veces más riesgosa para la mujer que para el varón, con base sólo en consideraciones anatómicas, y las parejas receptivas en el coito anal tienen riesgo aún mayor. Datos provenientes de estudios en India y en África indican que los varones circuncidados tienen riesgo significativamente más bajo de adquirir HIV-1 por contacto sexual, posiblemente porque el prepucio proporciona una fuente de células que pueden quedar infectadas o albergar el virus. Con todo, esto no funcionó en sentido contrario: los varones circuncidados tuvieron igual probabilidad de transmitir HIV-1 a sus parejas sexuales. No se observó un efecto protector similar de la

circuncisión para otras STD, incluso herpes simple tipo 2, sífilis o gonorrea.

La identificación de los eventos iniciales que tienen lugar durante la transmisión de HIV es desafiante desde los puntos de vista logístico y ético, porque se sabe que el tratamiento antiviral inmediato disminuye significativamente las probabilidades de infección. Aun así, las hipótesis respecto a la secuencia más probable de eventos se han conjuntado con base en observaciones en humanos y animales, incluso estudios *in vitro* con el uso de tejido humano explantado y estudios *in vivo* en macacos, un primate no humano. Con base en estas observaciones, se cree que los virus libres y las células infectadas por virus, ambos de los cuales pueden encontrarse en las secreciones vaginales y el semen, contribuyen a la infección. La infección directa de las muchas células T CD4⁺ de memoria activadas pero en reposo presentes dentro de la mucosa vaginal probablemente es la

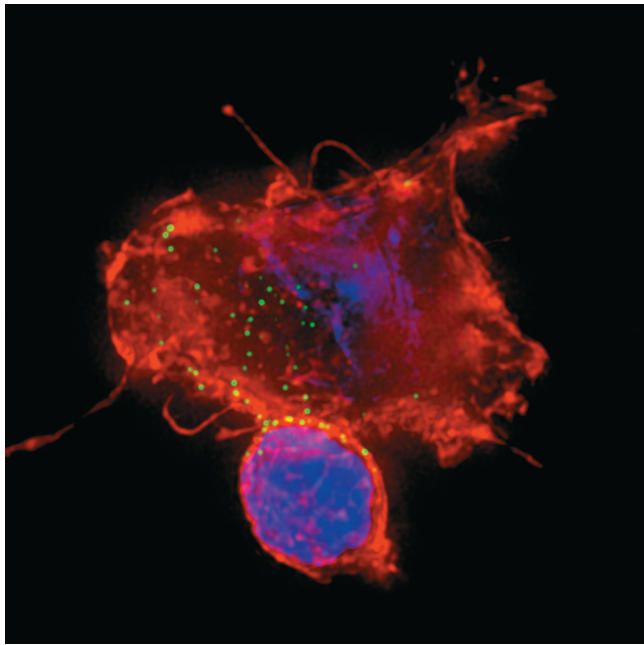


FIGURA 18-11 Interacción entre célula dendrítica y célula T, que indica el paso de HIV-1 (puntos verdes) entre las células. Note que las partículas se agrupan en la interfaz entre la célula dendrítica grande y la célula T más pequeña. [Cortesía de Thomas J. Hope, Northwestern University.]

fuelle inicial primaria de infección en el tracto genital femenino (la ubicación más estudiada). En macacos, puede establecerse un punto de apoyo o fijación en tan poco como 30 a 60 min, y se observan números altos de células $CD4^+$ infectadas en el transcurso de un día luego de la exposición. También se mostró que la replicación del HIV-1 en la mucosa vaginal ayuda a activar células T $CD4^+$ locales, lo que proporciona aún más blancos para el virus y crea un círculo vicioso. De igual modo, se cree que la inflamación asociada con STD aumenta el número de células T_H y su susceptibilidad a infección. La transición viral a través de células epiteliales, o el transporte endocítico desde la superficie luminal hacia la superficie basal de la célula, es otra ruta posible. También se ha mostrado que las células de Langerhans (LC), un tipo de DC intraepitelial con prolongaciones largas que llegan cerca de la luz vaginal, captan virus, aunque pueden no quedar infectadas. Estas DC y otras pueden transportar virus infecciosos intactos, posiblemente durante días, dentro de compartimentos endocíticos y pueden transferir este virus a células T $CD4^+$ (figura 18-11). El papel de los macrófagos en estos eventos tempranos, como transportadores de infección o blancos de la misma, es algo controvertido, pero no se sospecha que sea un contribuidor importante. Por último, virus libres pueden pasar entre células epiteliales o tener acceso a través de microabrasiones y, finalmente, encontrar células susceptibles o vasos linfáticos aferentes.

Sea libre o asociado a células, el virus a continuación migra a través de la submucosa al ganglio linfático de drenaje, donde puede iniciarse la respuesta inmunitaria adaptativa. De cualquier modo, una vez ahí, se facilita la diseminación viral adicional un poco mediante paso célula a célula por medio de sinapsis infecciosas, conforme se encuentran muchas más células con

los receptores de superficie apropiados. Si bien el tracto genital femenino es una barrera relativamente robusta para casi todos los agentes infecciosos (la respuesta inmunitaria adaptativa se inicia desde ahí), evidencia que está surgiendo basada en análisis de secuencia viral sugiere que un virión de HIV-1 único puede ser la causa de todas o casi todas las infecciones sistémicas en muchas transferencias de varón a mujer.

Dado que la transmisión de la infección por HIV-1 requiere contacto directo con sangre, leche, semen o líquido vaginal infectado, pueden adoptarse medidas preventivas para bloquear estos eventos. Investigadores científicos y profesionales médicos que toman precauciones razonables, que incluyen evitar exposición de piel o mucosas que tengan soluciones de continuidad con líquidos provenientes de los pacientes que atienden, disminuyen significativamente sus probabilidades de quedar infectados. Cuando ocurre exposición, la administración rápida de tratamiento anti-HIV a menudo puede prevenir infección sistémica. El uso de condones al tener coito con individuos cuyo estado en cuanto a infección se desconoce, también reduce de manera significativa las probabilidades de infección. Un factor que contribuye a la diseminación del HIV es el periodo prolongado después de la infección durante el cual quizá no aparezcan signos clínicos, pero el individuo infectado puede infectar a otros. De este modo, el uso universal de medidas precautorias es importante siempre que haya dudas respecto al estado de infección.

Estudios *in vitro* han revelado la estructura del HIV-1 y su ciclo de vida

El genoma del HIV-1 y las proteínas codificadas se han caracterizado bastante bien, y se conocen las funciones de casi todas estas proteínas (figura 18-12). El HIV-1 porta tres genes estructurales (*gag*, *pol* y *env*) y seis genes reguladores o accesorios (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* y *vpu*). Los genes estructurales y las proteínas que codifican fueron los primeros en ser secuenciados y meticulosamente caracterizados. El gen *gag* codifica para varias proteínas, incluso la cápside y la matriz, que encierran el genoma viral y proteínas asociadas. El gen *pol* codifica para las tres enzimas principales (además de las proporcionadas por la célula huésped) que se requieren para el ciclo de vida viral: proteasa, integrasa y transcriptasa inversa. De hecho, la enzima proteasa se requiere para procesar proteínas precursoras de muchos de los otros péptidos virales. Como se verá en breve, estas enzimas singularmente virales son algunos de los principales blancos para intervención terapéutica. El gen estructural final, *env*, es la fuente de las proteínas de superficie gp120 y gp41, involucradas en la fijación del virus al receptor viral $CD4^+$ y su correceptor, sea CXCR4 o CCR5. Los genes reguladores expresados por el HIV-1, cuya caracterización requirió más tiempo, codifican para funciones como modular la expresión de $CD4$ y MHC clase I, desactivar proteínas del huésped que interfieren con la transcripción viral, y facilitar el transporte viral intracelular.

A partir de estudios *in vitro* se ha aprendido mucho acerca del ciclo de vida del HIV-1, en los cuales se han usado células T humanas en cultivo para mapear la fijación del virus y los eventos intracelulares posteriores a la fijación (figura 18-13a). El HIV-1 infecta células que portan el antígeno $CD4$ sobre su superficie; además de células T_H , éstas pueden comprender monocitos y macrófagos, así como otras células que expresan $CD4$. Esta preferencia por células $CD4^+$ se debe a una interacción de afinidad alta entre gp120 y la molécula $CD4$ sobre la célula huésped.

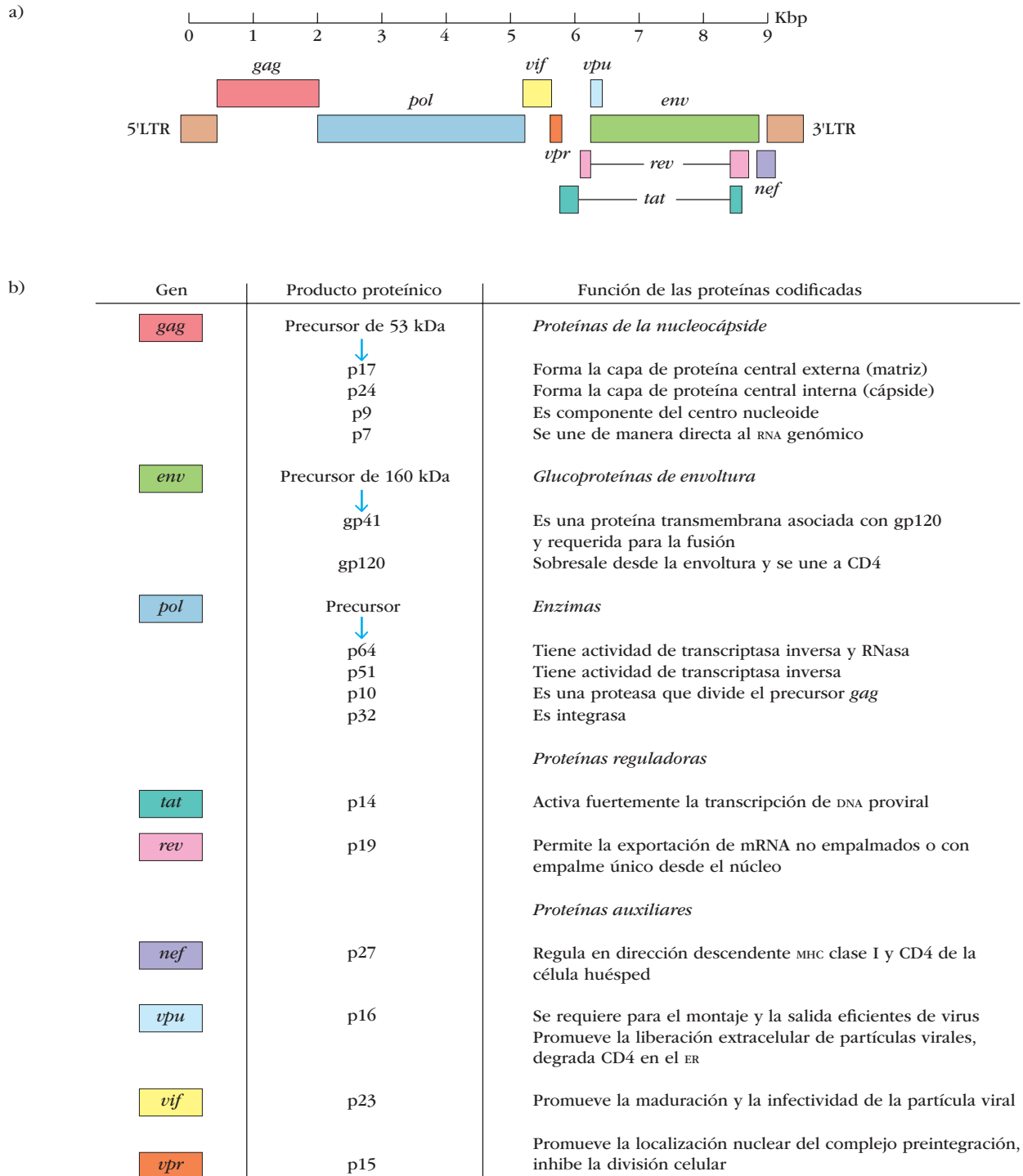


FIGURA 18-12 Organización genética del HIV-1 a) y funciones de las proteínas codificadas b). Los tres genes principales —*gag*, *pol* y *env*— codifican para precursores polipeptídicos que son divididos para dar las proteínas centrales de nucleocápside, enzimas requeridas para la replicación, y para envolver proteínas centrales. De los seis genes restantes, tres (*tat*, *rev* y *nef*) codifican para proteínas reguladoras que desempeñan un papel importante

en el control de la expresión, dos (*vif* y *vpu*) codifican para proteínas requeridas para la maduración del virión, y uno (*vpr*) codifica para un activador transcripcional débil. La repetición terminal larga (LTR) 5' contiene secuencias a las cuales se unen diversas proteínas reguladoras. La organización de los genomas del HIV-2 y del SIV es muy similar excepto porque el gen *vpu* es reemplazado por *vpx* en los dos.

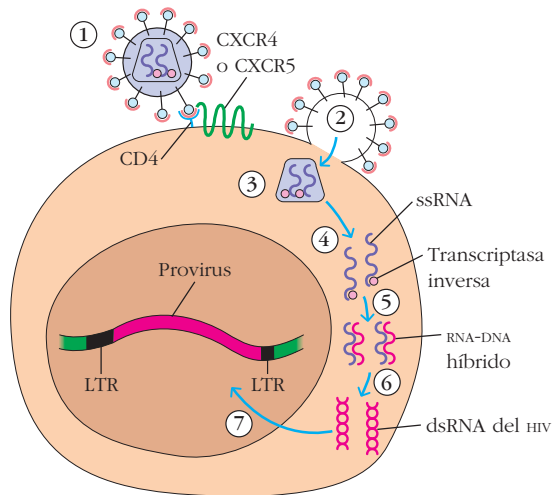
FIGURA DE PERSPECTIVA GENERAL

18-13



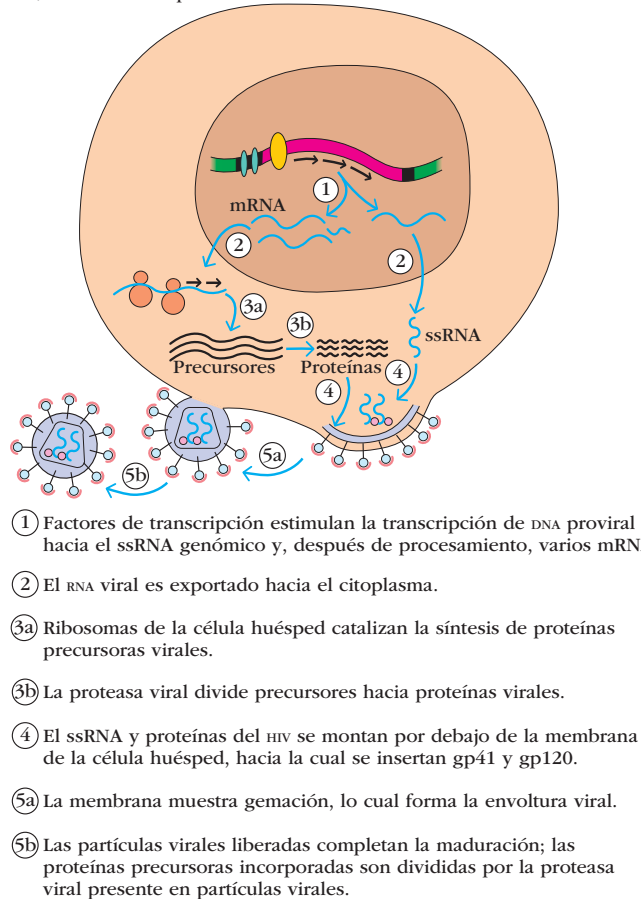
Infección por HIV de las células blanco y activación de provirus

a) Infección de célula blanco



- ① gp120 del HIV se une a CD4 sobre la célula blanco.
- ② gp41 del HIV se une a un receptor de quimiocina (CXCR4 o CCR5) y se fusiona con la membrana de la célula blanco.
- ③ El genoma viral que contiene nucleocápside, y enzimas, entran a las células.
- ④ El genoma y las enzimas virales son liberados después de eliminación de proteínas centrales.
- ⑤ La transcriptasa inversa viral cataliza la transcripción inversa de ssRNA, lo cual forma híbridos de RNA-DNA.
- ⑥ La plantilla de RNA original es parcialmente degradada por la ribonucleasa H, lo cual va seguido por la síntesis de la segunda cadena de DNA para dar dsRNA de HIV.
- ⑦ El dsRNA viral a continuación es translocado hacia el núcleo e integrado en el DNA cromosómico del huésped mediante la enzima integrasa viral.

b) Activación de provirus



- ① Factores de transcripción estimulan la transcripción de DNA proviral hacia el ssRNA genómico y, después de procesamiento, varios mRNA.
- ② El RNA viral es exportado hacia el citoplasma.
- ③a Ribosomas de la célula huésped catalizan la síntesis de proteínas precursoras virales.
- ③b La proteasa viral divide precursores hacia proteínas virales.
- ④ El ssRNA y proteínas del HIV se montan por debajo de la membrana de la célula huésped, hacia la cual se insertan gp41 y gp120.
- ⑤a La membrana muestra gemación, lo cual forma la envoltura viral.
- ⑤b Las partículas virales liberadas completan la maduración; las proteínas precursoras incorporadas son divididas por la proteasa viral presente en partículas virales.

a) Después de la entrada del HIV a las células y de la formación de dsRNA, la integración del DNA viral hacia el genoma de la célula huésped crea el provirus.

b) El provirus permanece latente hasta que eventos en la célula infectada desencadenan su activación, lo cual conduce a la formación de partículas virales y la liberación de las mismas.

Sin embargo, esta interacción sola es insuficiente para la entrada viral y la infección productiva. Para que el HIV-1 tenga acceso a la célula, se requiere la expresión de otra molécula de superficie celular, llamada correceptor. Cada uno de los dos correceptores conocidos para HIV-1, CCR5 y CXCR4, pertenece a una clase separada de molécula conocida como receptor de quimiocina. La función de los receptores de quimiocina en el cuerpo es unirse a sus ligandos naturales, quimiocinas, que son mensajeros quimiotácticos que impulsan el movimiento de leucocitos (capítulo 4). El correceptor CXCR4 ayuda a la infección de una célula T, mientras que el CCR5 análogo parece ser el correceptor preferido para la entrada viral hacia monocitos y macrófagos, y ahora es un blanco para intervención antiviral.

Después de que el HIV-1 ha entrado a una célula, el genoma RNA del virus es objeto de transcripción inversa, y una copia de cDNA se integra en el genoma del huésped. El provirus integrado es transcrito, y los diversos mensajes de RNA viral son empalmados y traducidos hacia proteínas que, junto con una copia nueva completa del genoma de RNA, son usadas para formar nuevas partículas virales (figura 18-13b). Estas proteínas virales iniciales son divididas por la proteasa codificada por virus hacia las formas que constituyen la cápside nuclear en una partícula viral infecciosa madura. La expresión de virus da pie a viriones recién formados que brotan desde la superficie de la célula infectada, y a menudo causan lisis celular (figura 18-14). Empero, el HIV-1 también puede hacerse latente, o permanecer no

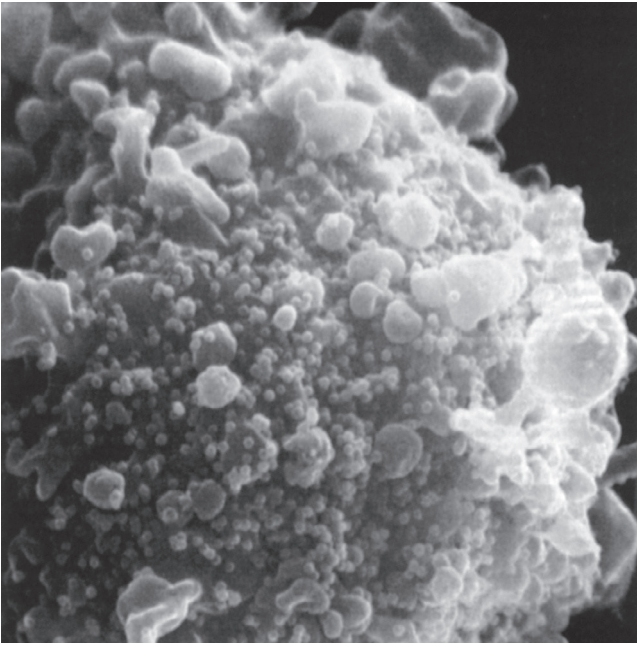


FIGURA 18-14 Una vez que el provirus de HIV ha sido activado, pueden observarse brotes que representan partículas virales recién formadas sobre la superficie de una célula T infectada. El extenso daño celular originado por el brote de viriones y la liberación de los mismos da pie a la muerte de células infectadas. [Cortesía de R.C. Gallo, 1988, HIV—The cause of AIDS: An overview on its biology, mechanisms of disease induction, and our attempts to control it. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 1:521.]

expresado, durante periodos prolongados en una célula infectada. Este periodo de latencia hace que la tarea de encontrar estas células que tienen infección latente sea en especial difícil para la respuesta inmunitaria al HIV-1; se cree que la infección latente ayuda en el establecimiento de reservorios, o refugios, de HIV, donde tanto la farmacoterapia como la inmunidad antiviral tienen pocas repercusiones.

En estudios de la proteína de envoltura viral gp120 se identificó una región llamada asa V3, que desempeña un papel en la elección de receptores usados por el virus. A partir de estos estudios está claro que una diferencia de aminoácido única en esta región de la gp120 puede bastar para determinar cuál receptor se usa. Más aún, una mutación en el gen que codifica para CCR5, que ocurre con frecuencia variable, dependiendo del trasfondo étnico, imparte resistencia casi total a la infección por las cepas de HIV-1 que se encuentran más comúnmente en la exposición sexual. Los individuos que son homocigóticos para esta mutación no expresan CCR5 sobre la superficie de sus células, lo que los hace inmunes a cepas virales que requieren este correceptor pero, notoriamente, por lo demás al parecer no son perturbados por la pérdida de este receptor de quimiocina. Esto ha llevado a algunas historias recientes, y nuevas esperanzas, de eliminación de HIV. Por ejemplo, un paciente con infección por HIV que recibió una serie de trasplantes de médula ósea (para tratar leucemia) provenientes de un donante que careció de la proteína correceptora CCR5, puede estar libre de virus, o puede no estarlo. Se encuentran en proceso la confirmación y el seguimiento a largo plazo de este dato, así como el desarrollo de

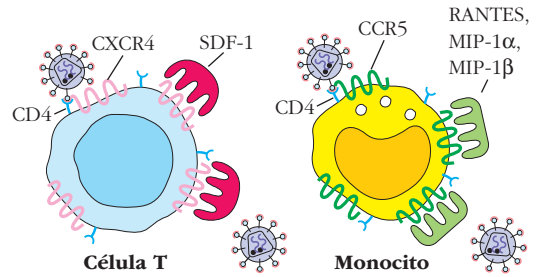


FIGURA 18-15 CXCR4 y CCR5 sirven como correceptores para la infección por HIV. Aunque CD4 se une a la glucoproteína de envoltura del HIV-1, se necesita un segundo correceptor para la entrada e infección. Las cepas trópicas para célula T del HIV-1 usan el correceptor CXCR4, mientras que las cepas trópicas para macrófago usan CCR5. Ambos son receptores para quimiocinas, y sus ligandos normales (SDF-1, RANTES y MIP) pueden bloquear la infección de la célula por HIV.

otras técnicas para explotar este bloqueo de correceptor como un método de eliminación viral.

El descubrimiento de que CXCR4 y CCR5 sirven como correceptores para el HIV-1 sobre células T y macrófagos, respectivamente, explicó por qué algunas cepas de HIV-1 infectan de preferencia células T (cepas T-trópicas), mientras que otras prefieren macrófagos (cepas M-trópicas). Las cepas T-trópicas usan el correceptor CXCR4, mientras que las cepas M-trópicas usan CCR5 (figura 18-15); esto también ayudó a explicar algunas implicaciones observadas de las quimiocinas en la replicación del virus. A partir de estudios *in vitro* se supo que ciertas quimiocinas, como RANTES, tuvieron un efecto negativo sobre la replicación de virus. CCR5 y CXCR4 no pueden unirse de manera simultánea al HIV-1 y a sus ligandos quimiocina naturales. Así, la competencia por el receptor entre el virus y el ligando de quimiocina natural puede bloquear la entrada de virus a la célula huésped. El entusiasmo temprano por el uso de estas quimiocinas como agentes antivirales se enfrió cuando se observó expresión importante de RANTES en algunos individuos infectados por HIV-1 que progresan a enfermedad, sin efecto antiviral obvio. A pesar de esto, recientemente se aprobó un antagonista de CCR5 para uso como un inhibidor terapéutico de la diseminación de HIV (véase más adelante).

La infección por HIV-1 lleva a deterioro gradual de la función inmunitaria

El aislamiento del HIV-1 y su crecimiento en cultivo permitieron la purificación de proteínas virales y el desarrollo de pruebas para infección por el virus. La prueba de uso más común es una valoración (*assay*) inmunosorbente ligada a enzimas (ELISA) (capítulo 20) para detectar la presencia de anticuerpos dirigidos contra proteínas del HIV-1, en especial la proteína gag p24 (figuras 18-10a y 18-12b), una de las más inmunogénicas de las proteínas del HIV. Estos anticuerpos por lo general aparecen en el suero de individuos infectados en el transcurso de seis a 12 semanas después de la exposición, pero pueden tardar hasta seis meses en aparecer. Cuando aparecen anticuerpos en la sangre, se dice que el individuo ha mostrado seroconversión o que es seropositivo para HIV-1. Los resultados positivos en la ELISA para p24 a continuación se confirman usando la técnica de

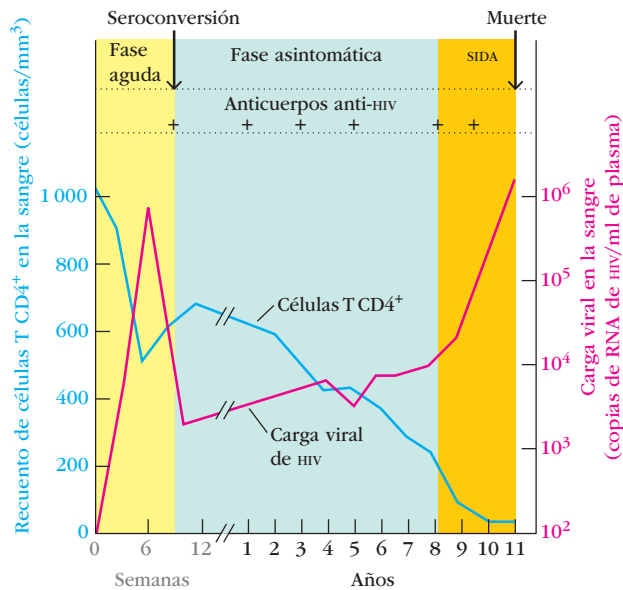


FIGURA 18-16 Evolución típica de una infección por VIH.

Poco después de la infección, el RNA viral es detectable en el suero. Con todo, la infección por VIH es detectada más comúnmente por la presencia de anticuerpos anti-HIV después de la seroconversión, que en circunstancias normales ocurre en el transcurso de algunos meses después de la infección. Los síntomas clínicos indicativos de SIDA por lo general no aparecen sino hasta ocho años después de la infección, pero este intervalo es variable, en especial cuando se utiliza terapia antirretroviral. El inicio de SIDA clínico generalmente es señalado por un decremento del número de células T y un aumento agudo de la carga viral. [Adaptado de A. Fauci et al., 1996, *Immunopathogenic mechanisms of HIV infection*. *Annals of Internal Medicine* 124:654.]

inmunoelectrotransferencia Western más específica, que detecta la presencia de anticuerpos contra varias proteínas del HIV-1.

Aunque la evolución precisa de la infección por HIV-1 y el inicio de enfermedad varía considerablemente en distintos pacientes, puede esbozarse un esquema general para la progresión hacia SIDA (figura 18-16). Primero, está la etapa de infección aguda, o primaria. Es el periodo inmediatamente posterior a la infección, durante el cual a menudo no hay anticuerpos anti-HIV-1 detectables. Los estimados varían, pero en algunos reportes se encuentra que más de 50% de los individuos que sufren infección primaria experimenta síntomas parecidos a los de gripe, entre ellos fiebre, linfadenopatía (ganglios linfáticos hinchados) y malestar general aproximadamente dos a cuatro semanas después de la exposición. Durante esta fase aguda, la infección por HIV-1 se está propagando, y la **carga viral** (el número de viriones) en la sangre, así como en otros líquidos corporales, puede ser bastante alta, lo cual aumenta el riesgo de transferencia a terceros. Por razones desconocidas, la seroconversión, o la aparición de anticuerpos contra antígenos del HIV, puede tardar meses en desarrollarse.

Dicha etapa va seguida por un periodo asintomático durante el cual hay una declinación gradual de las células T CD4⁺, pero por lo general no hay síntomas externos de enfermedad. Esto es impulsado por una respuesta inmunitaria que involucra tanto anticuerpos como linfocitos T CD8⁺ citotóxicos que mantienen a raya la replicación viral y disminuyen la carga viral. La duración de esta ventana asintomática varía mucho y probablemente se

debe a una combinación de factores del huésped y virales. Aunque en circunstancias normales el individuo infectado no tiene signos clínicos de enfermedad en esta etapa, la replicación viral continúa, las cifras de células CD4⁺ disminuyen en forma gradual y la carga viral en la circulación puede medirse por medio de ensayos de PCR para RNA viral. Estas mediciones de la carga viral han asumido una función importante en la determinación del estado del paciente y su pronóstico. Aun cuando la concentración de virus en la circulación es estable, se producen grandes cantidades de virus en células T CD4⁺ infectadas; cada día se liberan hasta 10⁹ viriones, e infectan y destruyen continuamente células T del huésped adicionales. A pesar de esta tasa alta de replicación, el sistema inmunitario mantiene el virus a raya durante toda la fase asintomática de la infección, y las cifras de virus en la circulación desde aproximadamente los seis meses después de la infección (el valor establecido) pueden ser un factor predictivo de la evolución de la enfermedad. Las cifras bajas de virus durante este periodo se correlacionan con el periodo asintomático más prolongado y con la ventana libre de agentes patógenos oportunistas.

Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes infectados por HIV-1 finalmente progresa a SIDA, cuyo dato característico es la infección oportunista. El diagnóstico de SIDA sólo ocurre una vez que se han satisfecho cuatro criterios: evidencia de infección por HIV-1 (presencia de anticuerpos o de RNA viral en la sangre), gran disminución del número de células T CD4⁺ (< 200 células/ μ L de sangre), alteración de reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado o falta de las mismas, y la aparición de infecciones oportunistas (cuadro 18-3). La primera indicación manifiesta de SIDA suele ser infección oportunista por el hongo *Candida albicans*, que causa la aparición de úlceras en la boca (algodoncillo) y, en mujeres, una infección vulvovaginal por levaduras que no muestra respuesta al tratamiento. Una tos seca persistente causada por infección de los pulmones por *P. jirovecii* es otro indicador temprano. Un aumento de la concentración de HIV-1 circulante en el plasma (viremia), y una disminución concomitante del número de células T CD4⁺ en general precede a esta primera aparición de síntomas. Los pacientes con SIDA en etapa tardía por lo general sucumben a tuberculosis, neumonía, diarrea con emaciación grave o diversas enfermedades malignas; sin tratamiento, el tiempo entre la adquisición del virus y la muerte por la inmunodeficiencia promedia nueve a 11 años.

La investigación activa estudia el mecanismo de progresión hacia SIDA

Los eventos que tienen lugar entre el encuentro inicial con el HIV-1 y la toma de control del sistema inmunitario del huésped y el colapso del mismo despiertan intenso interés en los inmunólogos. El entendimiento de cómo el sistema inmunitario mantiene a raya el HIV-1 durante la fase asintomática podría ayudar en el diseño de estrategias terapéuticas y preventivas eficaces. Por esta razón, el puñado de individuos infectados por HIV que permanecen asintomáticos durante periodos muy prolongados sin tratamiento (pacientes que no muestran progresión a largo plazo), que se estima que es < 2% de los individuos HIV-1⁺ en Estados Unidos, es un tema de estudio intenso. Otro grupo de individuos muy estudiados consta de aquellos que se encuentran en grupos de alto riesgo, como muchas prostitutas. A partir del estudio de interacciones entre el virus y el sistema inmunitario en el puñado de individuos en estos grupos de alto riesgo que permanecen seronegativos a pesar de exposición conocida

CUADRO 18-3**Definición de etapa para infección por HIV entre adultos y adolescentes**

Etapa*	Recuento de células T CD4⁺		Porcentaje de células T CD4⁺		Evidencia clínica
1	≥ 500/μL	o	> 29%	y	No enfermedad que define SIDA
2	200 a 499/μL	o	14 a 28%	y	No enfermedad que define SIDA
3 (SIDA)	< 200/μL	o	< 14%	o	Presencia de enfermedad que define SIDA

ENFERMEDADES QUE DEFINEN SIDA:

- Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones
- Candidiasis del esófago
- Cáncer cervical invasivo
- Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis, extrapulmonar
- Criptosporidiosis, intestinal crónica (>1 mes de duración)
- Enfermedad por citomegalovirus (en sitios distintos a hígado, bazo o ganglios linfáticos)
- Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión)
- Encefalopatía, relacionada con HIV
- Herpes simple: úlceras crónicas (> 1 mes de duración) o bronquitis, neumonitis, o esofagitis
- Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar
- Isosporiasis intestinal crónica (> 1 mes de duración)
- Sarcoma de Kaposi
- Neumonía intersticial linfoide o complejo de hiperplasia linfoide pulmonar
- Linfoma, de Burkitt (o término equivalente)
- Linfoma, inmunoblástico (o término equivalente)
- Linfoma, primario, del cerebro
- Complejo de *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium kansasii*, diseminado o extrapulmonar
- *Mycobacterium tuberculosis* en cualquier sitio, pulmonar, diseminada o extrapulmonar
- *Mycobacterium*, otras especies o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Neumonía recurrente
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Septicemia por salmonela, recurrente
- Toxoplasmosis del cerebro
- Síndrome de emaciación atribuido a infección por HIV

* Todas requieren confirmación de laboratorio de infección por HIV.

Fuente: AIDS-Defining Conditions, 2008, Centers for Disease Control, www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a2.htm.

y repetida, se espera encontrar indicios respecto a los mecanismos de control o posiblemente incluso de protección. Además del descubrimiento de delección de CCR5 (véase antes), varios datos interesantes han surgido a partir del estudio de poblaciones de alto riesgo, incluso la presencia de respuestas de células T CD8⁺ fuertes contra HIV en muchos de estos individuos, así como influencias asociadas con HLA sobre la susceptibilidad a enfermedad.

Si bien la carga viral en el plasma permanece bastante estable durante todo el periodo de infección crónica por HIV, el examen de tejido de ganglios linfáticos y del tracto gastrointestinal (GI) revela un cuadro diferente. Fragmentos de ganglios obtenidos mediante biopsia a partir de sujetos infectados muestran cifras altas de células infectadas en todas las etapas de infección; en muchos casos, el virus destruye por completo la estructura del ganglio linfático antes de que la carga viral plasmática

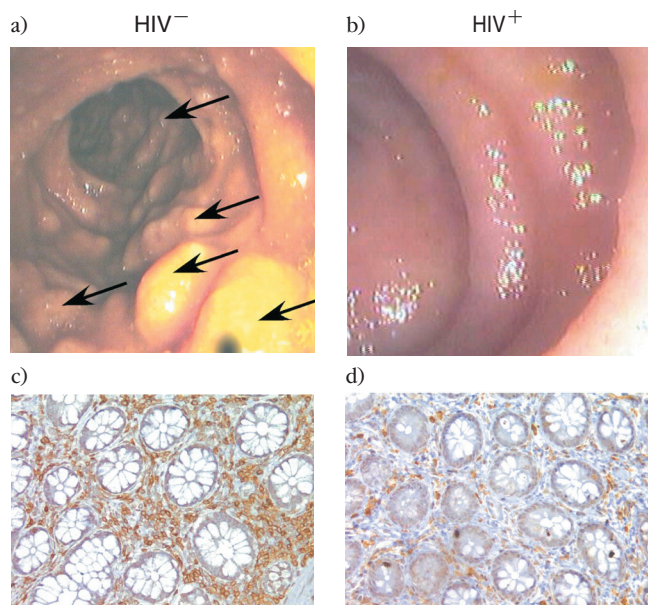
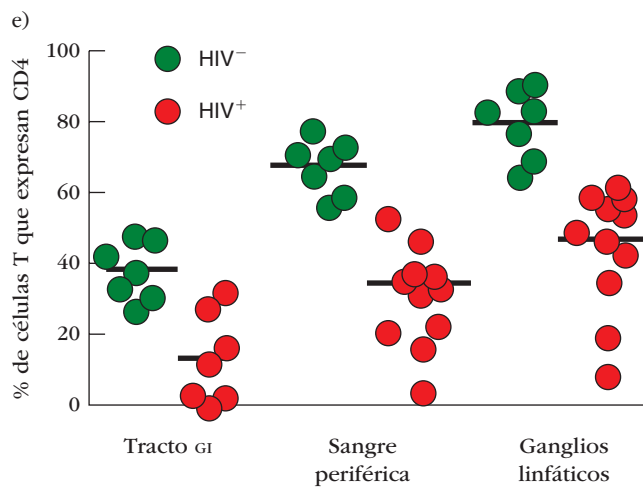


FIGURA 18-17 Evidencia endoscópica e histológica para la disminución de células T CD4⁺ en el tracto GI de pacientes con SIDA. Los paneles a) y c) muestran el tracto intestinal de un individuo normal, y un corte teñido de una biopsia de la misma área (íleon terminal) con agregados linfoides grandes obvios (flechas, a) y células T CD4⁺ teñidas con anticuerpos (color pardo, c). El análisis similar de muestras de un paciente HIV⁺ durante la etapa aguda de la



infección en los paneles b) y d) indica la falta de tejido linfoidal normal, y tinción escasa para células T CD4⁺. e) Comparación del número de células T CD4⁺ en muestras del tracto GI, la sangre periférica (PB) y los ganglios linfáticos de individuos positivos y negativos para SIDA. [Tomado de J.M. Brechley et al. 2004, CD4⁺ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *Journal of Experimental Medicine* **200**:749.]

aumente por arriba de la cifra de estado estable. De hecho, datos de 2004 muestran que el intestino puede ser el principal sitio de replicación de HIV-1 y de eliminación de células T CD4⁺. La investigación realizada en los laboratorios de Ashley Haase y Daniel Douek indica una eliminación notoria de tejido linfoidal y en especial de células T CD4⁺ a partir del tracto GI durante infección por HIV, empezando en etapas tan tempranas como las etapas agudas de infección (figura 18-17). Investigaciones subsiguientes de la asociación entre el tracto GI y HIV han sugerido que las células T_H17, que expresan los correceptores tanto CCR5 como CXCR4, son los blancos primarios de infección y destrucción. Se cree que estas células T_H17 desempeñan un papel importante en la regulación homeostática de las respuestas innata y adaptativa a la flora microbiana en el intestino. La destrucción de estas células y la alteración de la integridad de la barrera mucosa en el tracto GI tal vez permitan la translocación de productos microbianos a través del revestimiento epitelial, lo cual explica parte de la estimulación inmunitaria descontrolada que es característica de la infección por HIV. En un asa de retroacción mortal, esta estimulación inmunitaria genera aún más células CD4⁺ activadas, los blancos favorecidos para infección por HIV y replicación del mismo.

El grave decremento de células T CD4⁺ es un dato clínico característico del SIDA, y se han propuesto varias explicaciones para él. En estudios tempranos, la infección viral directa y la destrucción de células T CD4⁺ se eliminaron como la causa primaria, porque no se encontró el gran número de células T infectadas por HIV circulantes predicho por el modelo. Estudios más recientes indican que es difícil encontrar las células

infectadas porque el HIV las mata con mucha rapidez (la vida media de una célula T CD4⁺ infectada de manera activa es de menos de 1.5 días), y porque casi todas las células infectadas quizá se localicen en el tracto GI. Números menores de células T CD4⁺ quedan infectadas, pero no replican de manera activa virus. Estas células infectadas de modo latente persisten durante periodos prolongados y el DNA proviral integrado se replica en la división celular junto con el DNA de la célula. Estudios en los cuales la carga viral disminuye por medio de terapia antirretroviral muestran un incremento concurrente del número de células T CD4⁺ en la sangre periférica, y finalmente en el intestino. Se ha postulado que la apoptosis debida a activación inmunitaria inespecífica y efectos de espectador de virus libres o células infectadas que actúan sobre células no infectadas, también están implicadas en la linfopenia inducida por HIV.

Aunque el agotamiento de células T CD4⁺ es el enfoque primario de las pruebas de seguimiento en individuos infectados por HIV, durante la progresión hacia SIDA pueden observarse otras consecuencias inmunitarias que comprenden funciones inmunitarias tanto adaptativa como innata. Éstas incluyen un decremento o falta de hipersensibilidad de tipo retardado a antígenos para los cuales el individuo reacciona normalmente, inmunoglobulinas séricas disminuidas (en especial IgG e IgA) y respuestas celulares alteradas a antígenos. Por lo general, el individuo infectado por HIV pierde la capacidad para montar respuestas de células T en una secuencia predecible: primero se pierden las respuestas a antígenos de recuerdo específicos (p. ej., virus de la gripe), después declina la respuesta a aloantígenos y finalmente desaparecen las respuestas mitogénicas a estímulos.

CUADRO 18-4 Anormalidades inmunitarias asociadas con infección por HIV

Etapa de la infección	Anormalidades típicas observadas
ESTRUCTURA DEL GANGLIO LINFÁTICO	
Temprana	Infección o destrucción de células dendríticas; algo de alteración estructural, en especial de tejidos linfoides asociados con el tracto gastrointestinal
Tardía	Daño y necrosis de tejido extensos; pérdida de células dendríticas foliculares y de centros germinales; incapacidad para atrapar antígenos o apoyar la activación de células T y B
CÉLULAS AUXILIARES T (T _H)	
Temprana	Agotamiento de células T CD4 ⁺ , especialmente en el intestino (los blancos principales son T _H 17); pérdida de la respuesta proliferativa <i>in vitro</i> a antígeno específico
Tardía	Decremento adicional del número de células T _H y actividades auxiliares correspondientes; no hay respuesta a mitógenos de células T o aloantígenos
PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS	
Temprana	Producción aumentada de IgG e IgA inespecíficas, pero síntesis reducida de IgM
Tardía	Proliferación nula de células B específicas para HIV-1; ausencia de anticuerpos anti-HIV detectables en algunos pacientes; números aumentados de células B con expresión de CD21 baja y secreción aumentada de Ig
PRODUCCIÓN DE CITOCINA	
Temprana	Cifras aumentadas de algunas citocinas
Tardía	Cambio de la producción de citocina desde el subgrupo T _H 1 hacia el subgrupo T _H 2
HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO RETARDADO	
Temprana	Reducción muy importante de la capacidad proliferativa de células T _H 1 y reducción de la reactividad a pruebas cutáneas
Tardía	Eliminación de la respuesta de DTH; falta completa de reactividad en pruebas cutáneas
CÉLULAS CITOTÓXICAS T (T _C)	
Temprana	Reactividad normal
Tardía	Reducción de la actividad de CTL, pero no eliminación de la misma, debido a capacidad alterada para generar CTL a partir de células T _C

También hay repercusiones sobre las respuestas innatas, incluso las funciones de células NK y células dendríticas. En el cuadro 18-4 se listan algunas anormalidades inmunitarias comunes a la infección por HIV/SIDA.

Los individuos infectados por HIV-1 a menudo muestran disfunción de los sistemas nerviosos central y periférico, especialmente en las etapas más tardías de la infección. Se han detectado secuencias virales mediante sondas de HIV-1 en el cerebro de niños y adultos con SIDA, lo que sugiere que ocurre replicación viral ahí. La comparación cuantitativa de especímenes de cerebro, ganglio linfático, bazo y pulmón de pacientes con SIDA que presentaban encefalopatía progresiva indicaron que el cerebro estuvo densamente infectado. Una complicación frecuente en etapas más tardías de la infección por HIV es la demencia por SIDA, un síndrome neurológico que se caracte-

riza por anormalidades de la cognición, el rendimiento motor y la conducta. Aún se desconoce si la demencia por SIDA y otros efectos patológicos observados en el sistema nervioso central de individuos infectados son o no un efecto directo del HIV-1 sobre el cerebro, una consecuencia de respuestas inmunitarias al virus o un resultado de infección por agentes oportunistas.

Los agentes terapéuticos inhiben la replicación de retrovirus

El desarrollo de una vacuna para prevenir la propagación del SIDA es la prioridad más alta para los inmunólogos. Entretanto, los fármacos que pueden revertir los efectos del HIV-1 han mejorado mucho el pronóstico para individuos infectados. Hay

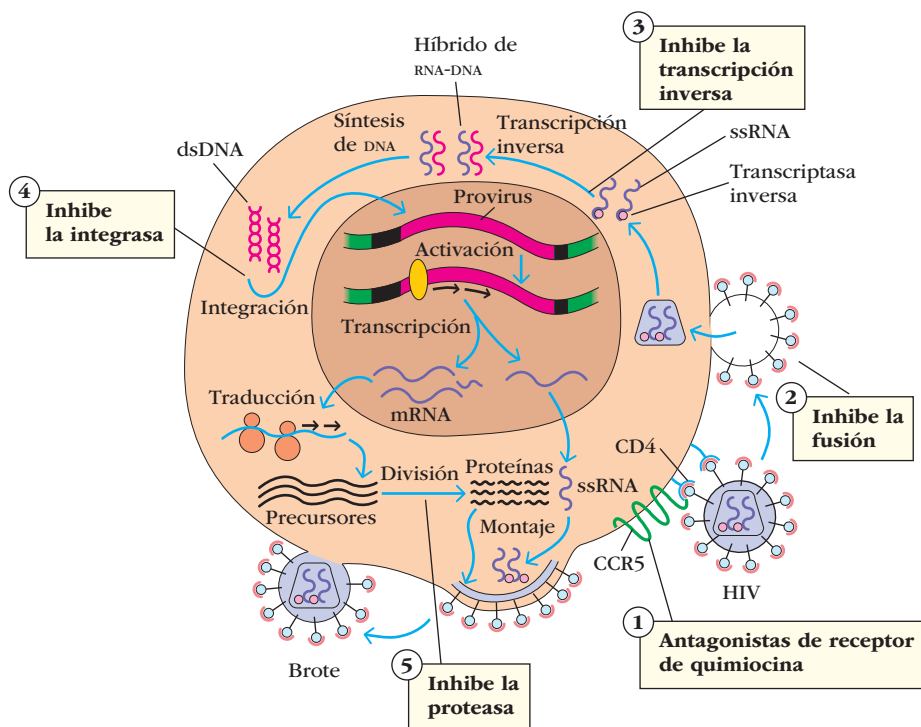


FIGURA 18-18 Etapas del ciclo de replicación viral que proporcionan blancos para fármacos anti-retrovirales terapéuticos. Los primeros fármacos autorizados con actividad anti-HIV interfirieron con la transcripción inversa del RNA viral hacia cDNA (3), seguidos por fármacos que bloquean la proteasa viral que divide proteínas precursoras hacia los péptidos necesarios para montar nuevos viriones (5). Durante la década pasada han llegado al mercado fármacos más nuevos que interfieren con otros pasos en el ciclo de vida viral, como la fijación a correceptor de HIV (1) o la fusión a la membrana celular (2), así como la integrasa viral necesaria para la inserción de DNA proviral en el cromosoma de la célula huésped (4).

varias estrategias para el desarrollo de fármacos antivirales eficaces que aprovechan el ciclo de vida del HIV (figura 18-18). La clave para el éxito de ese tipo de terapias es que deben ser específicas para HIV-1, e interferir mínimamente con procesos celulares normales. Hasta ahora, agentes antivirales que se dirigen a cinco pasos separados del ciclo de vida viral han resultado ef-

caces. El primer éxito llegó con fármacos que interfieren con la transcripción inversa del RNA viral a cDNA (3 en la figura 18-18); varios fármacos que usan dos mecanismos de acción posibles operan en este paso. Los fármacos de segunda generación inhiben la proteasa viral (5 en la figura 18-18) requerida para dividir proteínas precursoras hacia las unidades necesarias para la construcción de nuevos viriones maduros. Esto fue seguido por el desarrollo de un inhibidor de la gp41 viral, que bloquea la fusión del virus con la membrana de la célula huésped (2 en la figura 18-18), lo que inhibe la infección nueva de células. Los dos agentes antivirales más nuevos en el mercado se dirigen a la fijación del virus a la célula mediante competencia por el acceso al correceptor de quimiocina CCR5 usado por el virus (1 en la figura 18-18) o interfieren con la integrasa (4 en la figura 18-18) requerida para la inserción del genoma viral en el DNA de la célula huésped. En el cuadro 18-5 se listan las categorías de terapias anti-HIV disponibles en la actualidad, junto con el año en el cual se aprobó su uso. Es necesario recalcar que el desarrollo de cualquier fármaco hasta el punto en el que pueda usarse para pacientes es un proceso largo y arduo. Los fármacos que pasan las pruebas rigurosas para seguridad y eficacia representan una pequeña fracción de los que reciben consideración inicial.

Hay dos estrategias posibles para desarrollar agentes farmacéuticos que puedan interferir con la transcripción inversa: **inhibidores de la transcriptasa inversa (reverse) nucleósido (NRTI)** e **inhibidores de la transcriptasa inversa (reverse) no nucleósido (NNRTI)**. El prototipo y más temprano (aprobado en 1987) de los fármacos que interfieren con la transcripción inversa fue la zidovudina, o *azidotimidina* (AZT) en la clase NRTI. La introducción de la AZT, un análogo nucleósido e inhibi-

CUADRO 18-5

Categorías de fármacos anti-HIV-1 en uso clínico

Categoría	Fecha de aprobación por la FDA*
Análogos de nucleósido/nucleótido	1987
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido	1996
Inhibidores de proteasa	1995
Inhibidores de la fusión/fijación	2003
Antagonistas de correceptor de quimiocina	2007
Inhibidores de integrasa	2007

*Año de aprobación por la FDA para un fármaco para tratar infección por HIV-1 en esa categoría del fármaco.

Fuente: Antiretroviral Drug Profiles. (2012). HIV InSite, University of California, San Francisco. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=ar-drugs>

dor competitivo de la enzima, hacia la cadena de cDNA en crecimiento del retrovirus causa la terminación de la cadena. La AZT es eficaz en algunos pacientes, no así en todos, y su eficacia es limitada más porque el uso a largo plazo genera efectos adversos, y porque en los pacientes tratados se desarrollan mutantes virales resistentes. La AZT administrada no sólo es usada por la transcriptasa inversa (reverse) (RT) del HIV-1, sino también por la DNA polimerasa de ser humano. La incorporación de AZT hacia el DNA de las células huésped las mata. Los precursores de eritrocitos y otras células que se dividen con rapidez son en especial sensibles a la AZT, lo que da lugar a anemia y otros efectos secundarios. Los fármacos NNRTI inhiben la acción de la RT al unirse a un sitio diferente en la enzima. Estos inhibidores no competitivos de la RT generan menos efectos adversos sobre las proteínas del huésped y, por ende, menos efectos secundarios. No obstante, aún son susceptibles al desarrollo de resistencia a medida que el virus muta y por esta razón típicamente sólo se usan en combinación con otros fármacos anti-HIV que tienen blancos diferentes. La nevirapina, autorizada en 1996, fue el primer compuesto de ese tipo diseñado para tratar infección por HIV, pero desde entonces muchos más fármacos de ese tipo han llegado al mercado.

Una clase separada de fármacos, llamados **inhibidores de proteasa**, se dirigen a la proteasa de HIV-1 que divide precursores de proteína viral hacia los péptidos requeridos para empaquetar hacia viriones en las etapas finales de la replicación del HIV. El primero de los inhibidores de proteasa, el saquinavir, entró al mercado a mediados de la década de 1990-1999, pero desde entonces han surgido muchos más. En la actualidad se utilizan más comúnmente como una parte de un coctel de múltiples fármacos designado **terapia antirretroviral de gran (highly) actividad (HAART)**. En la mayor parte de los casos combina el uso de tres o más fármacos anti-HIV de diferentes clases. La estrategia de combinación parece superar la capacidad del virus para producir rápidamente mutantes que son resistentes a fármacos. En muchos casos la HAART ha disminuido la carga viral plasmática hasta cifras que son indetectables mediante los métodos actuales y ha mejorado la salud de pacientes con SIDA al grado que pueden funcionar de nuevo a un nivel normal. El decremento del número de muertes por SIDA en Estados Unidos durante los últimos años se atribuye a este avance en la terapia. A pesar del optimismo engendrado por el éxito con la HAART, las desventajas presentes comprenden la necesidad de apego constante a este régimen, para que no se favorezcan mutantes resistentes a fármacos en el paciente. Además, algún paciente puede experimentar efectos secundarios serios que se hacen demasiado graves como para permitir el uso de HAART. Una vez dicho esto, el acceso a múltiples fármacos dentro de casi todas las categorías de fármacos en Estados Unidos hace posible la sustitución.

El éxito de la HAART ha llevado a los investigadores a preguntarse si podría ser posible erradicar todos los virus de un individuo infectado y, así, en realidad curar el SIDA. La mayoría de los expertos en SIDA no están convencidos de que esto sea factible, principalmente debido a la persistencia de células T CD4⁺ y macrófagos que tienen infección latente, que pueden servir como un reservorio de virus infeccioso si el provirus

queda reactivado y en el momento en que lo hace. Incluso con una carga viral por debajo de las cifras de detección mediante ensayos de PCR, el sistema inmunitario puede no recuperarse lo suficiente como para eliminar el virus si empezara a replicarse en respuesta a alguna señal de activación. Además, el virus puede persistir en sitios, como el cerebro, a los cuales los fármacos antirretrovirales no penetran fácilmente, aun cuando el virus en la circulación es indetectable. El uso de moduladores de la inmunidad, como IL-2 e IL-7 recombinantes como adyuvantes para la HAART, se está examinando como una estrategia para ayudar a reconstituir el sistema inmunitario y restituir la función inmunitaria normal, con resultados mixtos.

Algunas formas de terapia antiviral también pueden funcionar para *prevenir* infección por HIV en individuos que tienen riesgo alto. Con base en estudios completados en 2011 y 2012, cuando ambos miembros de una pareja discordante recibieron un coctel de dos NRTI, las tasas de transmisión sexual de HIV disminuyeron 60 a 75%. Salvo consideraciones de costo, este tratamiento con *profilaxis pre-exposición* (o PrEP) fue aprobado por la FDA en 2012 como una medida preventiva para individuos negativos para HIV, sanos, que tienen riesgo alto de infección.

Una vacuna quizá sea la única manera de detener la epidemia de infección por HIV/SIDA

La epidemia de SIDA sigue haciendo estragos pese a los avances en los métodos terapéuticos antes esbozados. El costo de la HAART (aproximadamente 1 000 dólares/mes en Estados Unidos), el apego estricto requerido para evitar el desarrollo de resistencia, y la posibilidad de efectos secundarios, impiden la aplicación universal. En la actualidad, parece ser que la mejor opción para suspender la diseminación del SIDA es una vacuna segura y eficaz que prevenga infección y/o progresión a enfermedad. La causa del SIDA se descubrió hace más de 25 años. ¿Por qué aún no se cuenta con una vacuna contra el SIDA?

La mejor manera de abordar la respuesta a esta pregunta es examinar los desafíos específicos presentados por el HIV-1. El HIV muta con rapidez, lo cual crea un blanco en movimiento tanto para la respuesta inmunitaria como para el diseño de cualquier vacuna. Esto significa que hay muchas variantes posibles del virus que deben enfrentarse en cualquier ubicación geográfica, sin considerar ni siquiera muchos países diferentes. A partir de individuos seropositivos para HIV se sabe que el desarrollo de inmunidad humoral durante una infección natural, incluso en presencia de anticuerpos neutralizantes, no necesariamente inhibe la diseminación viral. Esto significa que una respuesta humoral fuerte sola tiene pocas probabilidades de bloquear la infección. Pese a años de estudio, los datos provenientes de individuos seronegativos que no progresan, y expuestos, a largo plazo, han aclarado poco las correlaciones inmunitarias de protección contra enfermedad o infección. Sin reglas del juego claras, es difícil saber cuáles tipos de respuesta inmunitaria celular serán más eficaces, o cuándo se ha alcanzado una respuesta suficiente para proteger contra una infección natural. Además, los modelos en animales buenos para probar estas vacunas incipientes son limitados y caros.

CUADRO 18-6 Principales estudios de vacunas contra HIV-1

Diseño de vacuna	Nombre del estudio	Estado	Resultado
Proteína purificada (gp120)	VAX003, VAX004	Completado en 2003	Protección nula
Vector adenovirus recombinante (<i>gag/pol/nef</i>)	HVTN 502 STEP HVTN 503 Phambili	Terminado en 2007	Protección nula
Vector de viruela del canario recombinante (<i>env/gag/proteasa</i>) + refuerzo de proteína gp120 <i>env</i>	RV 144	Completado en 2009	Reducción de 30%
Vacuna de DNA—seis plásmidos (<i>env/gag/pol/nef</i>) + refuerzo de vector adenovirus recombinante (mismos genes)	HVTN 505	Empezó en 2009	N/A (en progreso)

HVTN = red de estudios de vacunas contra HIV
Fuente: Adaptado de D.H. Barouch y B. Korber. 2010. HIV-1 vaccine development after STEP. *Annual Reviews in Medicine* 61:153.

Aun así, se han aprendido lecciones valiosas durante más de una década de iniciativas de vacuna contra el HIV, tanto a partir de estudios en primates no humanos, como a partir de estudios clínicos en seres humanos (cuadro 18-6). El más temprano de estos estudios en humanos se dirigió a desencadenar inmunidad humoral para neutralizar virus que estén llegando. En este método se utilizó proteína de envoltura purificada a partir del HIV (de manera específica, gp120) como un inmunógeno. Estos estudios, completados en Estados Unidos y Tailandia en 2003, mostraron respuestas de anticuerpos neutralizantes débiles, y protección nula contra infección. Esto fue seguido por una nueva ola de diseño de vacuna dirigido a desencadenar inmunidad celular contra el virus usando vectores virales recombinantes que imitarían mejor la infección natural. El vector inicial elegido fue el *adenovirus* serotipo 5 (Ad5), que portaba DNA recombinante derivado de los genes *gag*, *pol* y *nef* del HIV-1. El Ad5 se deriva de un virus de ser humano que existe de modo natural, al cual entre 30 y 80% de los individuos (dependiendo de la ubicación geográfica) han quedado expuestos previamente, lo que parece hacer de ésta una elección de vector segura. Estos estudios incluyeron dos etapas de vacunación: una dosis de preparación inicial seguida por un refuerzo de la vacuna usando el mismo vector. Inicialmente realizados en América, el Caribe y Australia, estos estudios en humanos empezaron en 2003, pero se suspendieron de manera prematura en 2007, a la mitad del periodo de estudio, porque no demostraron la reducción deseada de la carga viral para los voluntarios que quedaron infectados después de recibir la vacuna. Lo que es más importante, la tasa de infección pareció ser más alta en el grupo vacunado del estudio que en la población testigo que recibió placebo, especialmente entre individuos que tuvieron respuestas inmunitarias al adenovirus antes del estudio. Esto fue un fracaso estrepitoso para la comunidad de investigación del SIDA, y envió a muchos equipos de diseño de vacuna de regreso al punto de partida.

Estos resultados desalentadores han llevado a un nuevo pensamiento en términos de blancos para la siguiente ola de diseño de vacuna contra el HIV: vacunas que desencadenen inmunidad tanto humoral como celular. Recientemente se completó un

estudio en el que se utilizó esta estrategia. Se usó una combinación de vacunación primaria-refuerzo con un vector de DNA recombinante que contenía genes del HIV-1 (la vacunación primaria) seguida por péptidos derivados del virus (el refuerzo). El vector elegido fue el virus de la viruela del canario, un virus que no se replica en seres humanos, y que fue sometido a procedimientos de ingeniería para que portara DNA del *env*, *gag* y la porción de *pol* que codifica para la proteasa de HIV-1. El protocolo también incluyó un refuerzo con una vacuna acompañante que constó de una versión de la proteína gp120 de HIV-1 sometida a procedimientos de ingeniería. Los resultados de este estudio fueron modestos pero promisorios, al demostrar una reducción de aproximadamente 30% de las tasas de infección entre el grupo tratado con vacuna en comparación con la población testigo apareada que recibió placebo. Aunque son estadísticamente significativos, estos resultados aún están lejos de la tasa de protección de cerca de 100% que es el objetivo de todas las vacunas contra enfermedad infecciosa. Aun así, éste es uno de los primeros pasos hacia adelante en realidad promisorios en la investigación de una vacuna contra el HIV. En 2009 se lanzaron estudios para una nueva vacuna de DNA que contiene seis plásmidos que representan múltiples clados de genes *env* más clado único *gag*, *pol* y *nef* (vacunación primaria), seguidos por un vector adenoviral que contenía los mismos genes (refuerzo). Los resultados de este estudio, que expandió su alcance en 2011, aún están pendientes.

Está claro que el desarrollo de una vacuna contra el HIV no es un ejercicio sencillo en la vacunología clásica. Se necesita más investigación para entender cómo puede frustrarse este ataque viral contra el sistema inmunitario. Aunque se ha escrito mucho acerca del tema, y se proponen iniciativas a gran escala, el camino hacia una vacuna eficaz no es obvio. Sólo es seguro que todos los datos se deben analizar con sumo cuidado, y que se deben probar todos los medios posibles de crear inmunidad; se trata de uno de los principales desafíos de salud pública de la época actual. Se requerirá un esfuerzo intenso y cooperativo para idear, probar y suministrar una vacuna segura y eficaz contra el SIDA.

R E S U M E N

- La inmunodeficiencia se produce por la falla de uno o más componentes del sistema inmunitario. Las inmunodeficiencias primarias se basan en defectos genéticos presentes en el momento del nacimiento; las inmunodeficiencias secundarias o adquiridas surgen por diversas causas externas.
- Las inmunodeficiencias pueden clasificarse con base en los tipos de células involucrados y pueden afectar la línea de células linfoides o la línea de células mieloides, o ambas.
- Las inmunodeficiencias combinadas (CID) alteran la inmunidad adaptativa al interferir con respuestas tanto de células T como de células B. La inmunodeficiencia combinada grave, o SCID, es la forma más extrema de CID, y surge por una falta de células T funcionales, que también se manifiesta como ayuda nula de células T para respuestas de células B.
- Las fallas genéticas del desarrollo del timo y de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) pueden llevar a CID debido a la alteración del desarrollo de células T.
- Las inmunodeficiencias de células B, que se asocian con susceptibilidad a infección bacteriana, pueden variar desde defectos de isotipo únicos hasta alteraciones totales de la inmunidad humoral.
- Las deficiencias de inmunoglobulina selectivas son la forma menos grave de deficiencia de células B y se producen por defectos en tipos de célula más altamente diferenciados.
- Las inmunodeficiencias mieloides causan función fagocítica alterada. Los individuos afectados sufren susceptibilidad aumentada a infección bacteriana.
- Las deficiencias de complemento son relativamente comunes y varían en sus repercusiones clínicas, pero por lo general se asocian con susceptibilidad aumentada a infección bacteriana.
- Las inmunodeficiencias que alteran la regulación inmunitaria pueden llevar a respuestas inmunitarias excesivamente activas que se manifiestan como síndromes autoinmunitarios.
- Los trastornos de inmunodeficiencia pueden tratarse mediante reemplazo de proteínas, células o genes defectuosos o faltantes.

La administración de inmunoglobulina humana es un tratamiento común, en especial para los trastornos que alteran principalmente las respuestas de anticuerpos.

- Los modelos en animales para inmunodeficiencia comprenden los ratones desnudos y SCID. Los ratones con delección (*knockout*) de gen dirigida proporcionan un medio para estudiar el papel de genes específicos en la función inmunitaria.
- La inmunodeficiencia secundaria o adquirida puede sobrevenir por fármacos inmunosupresores, infección y malnutrición; la forma mejor conocida de ésta es el SIDA, causado por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (HIV-1), que es un retrovirus.
- La infección por HIV se propaga por contacto con líquidos corporales infectados, como ocurre durante el coito, el uso de drogas por vía intravenosa y desde la madre hacia el lactante durante el parto o el amamantamiento.
- El genoma del HIV-1 contiene tres genes estructurales y seis genes reguladores que codifican para las proteínas necesarias para la infección y la propagación en células huésped.
- El HIV-1 usa la molécula CD4 del huésped, así como un correceptor de quimiocina (CCR5 o CXCR4) para fijarse a células huésped y fusionarse con las mismas.
- La infección por HIV da lugar a deterioro gradual y grave de la función inmunitaria, caracterizado por agotamiento de células T CD4⁺, especialmente en el intestino, y puede dar lugar a la muerte por infección oportunista.
- El tratamiento de la infección por HIV con fármacos anti-retrovirales que se dirigen a pasos específicos en el ciclo de vida viral, en particular en combinación, puede disminuir la carga viral y proporcionar alivio de algunos síntomas de infección. De cualquier modo, no se dispone de curas para infección por HIV.
- Los esfuerzos por desarrollar una vacuna contra el HIV-1 sólo han sido modestamente exitosos. Los millones de nuevas infecciones que ocurren cada año recalcan la necesidad de una vacuna eficaz.

R E F E R E N C I A S

- Belizário, J.E. 2009. Immunodeficient mouse models: An overview. *The Open Immunology Journal* 2:79-85.
- Brenchley, J.M., y D.C. Douek. 2008. HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal Immunity* 1(1):23.
- Buckley, R.H. 2004. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annual Review of Immunology* 22:625.
- Calvazzano-Calvo, M., et al. 2005. Gene therapy for severe combined immunodeficiency. *Annual Review of Medicine* 56:585.
- Chasela, C. S., et al. 2010. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. *The New England Journal of Medicine* 362(24):2271.
- Chinen, J., y W.T. Shearer. 2009. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125(2):S195.
- Corey, L., et al. 2009. Post STEP modifications for research on HIV vaccines. *AIDS* 23(1):3.
- Douek, D.C., et al. 2009. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annual Reviews in Medicine* 60:471.
- Fischer, A. 2007. Human primary immunodeficiency diseases. *Immunity* 27:835.
- Fischer, A., et al. 2010. 20 years of gene therapy for SCID. *Nature Immunology* 11(6):457.

Fried A.J., y F.A. Bonilla. 2009. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clinical Microbiology Reviews* **22**(3):396.

Granich, R., *et al.*, 2010. Highly active antiretroviral treatment for prevention of HIV transmission. *Journal of the International AIDS Society* **13**:1.

Hladik, F., y T.J. Hope. 2009. HIV infection of the genital mucosa in women. *Current HIV/AIDS Reports* **6**:20-28.

Hui-Qi, Q., S.P. Fisher-Hoch, y J.B. McCormick. 2011. Molecular immunity to mycobacteria: Knowledge from the mutation and phenotype spectrum analysis of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *International Journal of Infectious Diseases* **15**(5):e305-e313.

Isgro, A., *et al.* 2005. Bone marrow clonogenic capability, cytokine production, and thymic output in patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Immunology* **174**(8):5074-5081.

Jackson, J.B., *et al.* 2003. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared to zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomized trial. *Lancet* **362**:859.

Moore, J.P., *et al.* 2004. The CCR5 and CXCR4 coreceptors—central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type I infection. *AIDS Research and Human Retroviruses* **20**:111.

Moraes-Vasconcelos, D., *et al.* 2008. Primary immune deficiency disorders presenting as autoimmune diseases: IPEX and APECED. *Journal of Clinical Immunology* **28** (Suppl 1): S11.

Notarangelo, L.D. 2010. Primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **125**(2):S182.

Ochs, H. D., *et al.* 2009. T_H17 cells and regulatory T cells in primary immunodeficiency diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **123**(5):977.

Piacentini, L., *et al.* 2008. Genetic correlates of protection against HIV infection: The ally within. *Journal of Internal Medicine* **265**:110.

Rerks-ngarm, S., *et al.*, 2009. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *The New England Journal of Medicine* **361**(23):2209.

Sitios web útiles

www.niaid.nih.gov/topics/immunodeficiency/ El National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) mantiene un sitio web para el aprendizaje adicional acerca de enfermedades de inmunodeficiencia primarias, su tratamiento e investigación actual.

www.niaid.nih.gov/topics/hivaids/research/vaccines Otra página web del NIAID que incluye información acerca de vacunas contra el SIDA, y enlaces a documentos respecto a vacunas en general.

www.scid.net Este sitio web contiene enlaces a publicaciones periódicas y bases de datos con información acerca de SCID.

<http://hivinsite.ucsf.edu> Este sitio de información sobre la infección por HIV/SIDA es mantenido por la University of California, San Francisco, uno de muchos centros de investigación en este campo.

www.unaids.org/en Es posible tener acceso a información acerca de la epidemia nacional y mundial de SIDA a partir de este sitio.

<http://hiv-web.lanl.gov> Este sitio web, mantenido por Los Alamos National Laboratory, contiene todos los datos sobre secuencia disponibles acerca del HIV y el SIV, junto con revisiones actualizadas sobre temas de interés actual para la investigación sobre el SIDA.

www.aidsinfo.nih.gov Este sitio, mantenido por los National Institutes of Health, contiene información y pautas nacionales sobre el tratamiento del SIDA y la prevención del mismo.

<http://clinicaltrials.gov> Este sitio web patrocinado por los National Institutes of Health es un registro de todos los estudios clínicos privados y con fondos gubernamentales en Estados Unidos y en todo el mundo.



PREGUNTAS DE ESTUDIO

PREGUNTA DE ENFOQUE CLÍNICO La propagación de infección por HIV/SIDA de madres infectadas a lactantes puede reducirse mediante regímenes con dosis única del inhibidor de la transcriptasa inversa nevirapina. ¿Qué desearía saber antes de administrar este fármaco a todas las madres y lactantes (sin verificar el estado en cuanto a infección) en el momento del parto en áreas de infección endémica alta?

1. Indique si cada una de las afirmaciones que siguen es verdadera o falsa. Si cree que una afirmación es falsa, explique por qué.
 - a. El síndrome de DiGeorge completo es un defecto congénito que da lugar a falta del timo.
 - b. La agammaglobulinemia ligada a X (XLA) es una enfermedad de inmunodeficiencia de células B y de células T combinada.

- c. El dato característico de una deficiencia fagocítica es susceptibilidad aumentada a infecciones virales.
- d. En la enfermedad granulomatosa crónica, el defecto subyacente está en la oxidasa de fagosoma o en una proteína asociada.
- e. Las inyecciones de inmunoglobulinas se administran para tratar individuos con agammaglobulinemia ligada a X.
- f. Se han identificado múltiples defectos en la SCID de ser humano.
- g. Los ratones con el defecto SCID carecen de linfocitos B y T funcionales.
- h. Los ratones con fenotipo tipo SCID pueden producirse mediante delección (*knockout*) de genes *RAG*.
- i. Los niños nacidos con SCID a menudo manifiestan infección aumentada por bacterias encapsuladas durante los primeros meses de vida.

j. El fracaso para expresar moléculas de MHC clase II en el síndrome de linfocitos desnudos sólo afecta la inmunidad mediada por células.

2. Para cada uno de los trastornos de inmunodeficiencia que siguen, indique cuál tratamiento sería apropiado.

Inmunodeficiencia

- a. Enfermedad granulomatosa crónica
- b. SCID con deficiencia de ADA
- c. Agammaglobulinemia ligada a X
- d. Síndrome de DiGeorge
- e. SCID con deficiencia de IL-2R
- f. Inmunodeficiencia variable común

Tratamiento

- 1. Trasplante de médula ósea completo
- 2. Gammaglobulina humana combinada
- 3. IFN- γ recombinante
- 4. Adenosina desaminasa recombinante
- 5. Trasplante de timo en un lactante

3. Los pacientes con síndrome de hiper-IgM ligado a X expresan genes normales para otros subtipos de anticuerpos, pero no producen IgG, IgA o IgE. Explique cómo el defecto en este síndrome explica la falta de otros isotipos de anticuerpos.

4. Los pacientes con síndrome de DiGeorge nacen sin timo o con un timo gravemente defectuoso. En la forma grave, el paciente no puede desarrollar células T auxiliares, citotóxicas o reguladoras maduras. Si un adulto sufre pérdida del timo debido a accidente o lesión, se observa poca o ninguna deficiencia de células T. Explique esta discrepancia.

5. Los lactantes nacidos con SCID experimentan infecciones recurrentes graves. La manifestación inicial en estos lactantes típicamente son infecciones micóticas o virales, y sólo rara vez bacterianas. ¿Por qué las infecciones bacterianas son un problema menor en estos recién nacidos?

6. En las inmunodeficiencias de células B, las infecciones por bacterias son enfermedades comunes. Sin embargo, no todos los tipos de bacterias resultan ser igual de problemáticos, y las bacterias encapsuladas, como los estafilococos, a menudo son las más problemáticas. ¿Por qué este tipo de bacteria es tan problemático para individuos que heredan este tipo de inmunodeficiencia?

7. Los granulocitos de pacientes con deficiencia de adhesión de leucocitos (LAD) expresan cantidades muy reducidas de moléculas de adhesión CD11a, CD11b y CD11c.

- a.** ¿Cuál es la naturaleza del defecto que da lugar a expresión disminuida de estas moléculas de adhesión en pacientes con LAD?
- b.** ¿Cuál es la función normal de la molécula de integrina LFA-1? Dé ejemplos específicos.

8. ¿Cómo puede un defecto hereditario del receptor de IL-2 causar la muerte de células B en desarrollo, así como de células T, si las células B no poseen receptores para señalización de IL-2?

9. La inmunodeficiencia primaria se produce por un componente defectuoso de la respuesta inmunitaria. En forma típica, esto se manifiesta como fracaso para combatir uno o más tipos de agentes patógenos. Muy ocasionalmente, la inmunodeficiencia da lugar a síndromes autoinmunitarios, en los cuales la respuesta inmunitaria ataca tejidos propios. Explique cómo podría ocurrir esto.

10. Los inmunólogos han estudiado el defecto en ratones SCID en un esfuerzo por entender la base molecular para la inmunodeficiencia combinada grave en humanos. Tanto en ratones SCID como en humanos que presentan este trastorno, no hay desarrollo de células B y T maduras.

- a.** ¿En qué difieren los genes que codifican para cadena pesada de Ig reordenados en ratones SCID y los que se encuentran en ratones normales?
- b.** En ratones SCID, no se observa el reordenamiento del DNA que codifica para la cadena ligera κ . Explique por qué.
- c.** Si usted introdujo un gen que codifica para cadena pesada μ funcional, reordenado, en células B progenitoras de ratones SCID, ¿el DNA que codifica para cadena ligera κ pasaría por un reordenamiento normal? Explique su respuesta.

11. Indique si cada una de las afirmaciones que siguen es verdadera o falsa. Si cree que una afirmación es falsa, explique por qué.

- a.** Se cree que tanto el HIV-1 como el HIV-2 han evolucionado después del salto de especie del SCID de chimpancés a humanos.
- b.** El HIV-1 causa supresión inmunitaria tanto en humanos como en chimpancés.
- c.** El SIV es endémico en el mono verde africano.
- d.** Los fármacos anti-HIV zidovudina y saquinavir actúan sobre el mismo punto en el ciclo de replicación viral.
- e.** La activación de células T aumenta la transcripción del genoma proviral del HIV.
- f.** Los pacientes con infección por HIV reúnen los criterios necesarios para el diagnóstico de SIDA tan pronto como su recuento de células T CD4⁺ disminuye por debajo de 500 células/ μ L.
- g.** La reacción en cadena de polimerasa es una prueba sensible usada para detectar anticuerpos contra HIV.
- h.** Si la HAART es exitosa, la carga viral típicamente disminuirá.

12. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar el decremento del número de células T CD4⁺ en individuos con infección por HIV. ¿Cuál parece ser la razón más probable para el agotamiento de células T CD4⁺?

13. ¿Esperaría usted que la carga viral en la sangre de individuos infectados por HIV durante los primeros años de la fase asintomática de la infección por HIV-1 variara de manera significativa (suponiendo que no se diera farmacoterapia)? ¿Qué hay acerca de los recuentos de células T CD4⁺? ¿Por qué?

14. Si la carga viral empieza a aumentar en la sangre de un individuo infectado por HIV, y las cifras de células T CD4⁺ disminuyen, ¿qué indicaría esto acerca de la infección?

15. Los médicos a menudo vigilan la cifra de reactividad en pruebas cutáneas, o hipersensibilidad de tipo retardado, a agentes infecciosos comúnmente encontrados en individuos que tienen infección por HIV. ¿Por qué cree que se vigilan estas reacciones inmunitarias y qué cambio podría esperar ver en la reactividad de pruebas cutáneas con la progresión hacia SIDA?

16. Se ha mostrado que ciertas quimiocinas suprimen la infección de células por HIV, y que las citocinas proinflamatorias aumentan la infección celular. ¿Cuál es la explicación para esto?

17. Los tratamientos con combinaciones de fármacos anti-HIV (HAART) han reducido de forma significativa las cifras de virus en algunos pacientes tratados y pueden retrasar el inicio del SIDA. Si un paciente con SIDA queda libre de infección oportunista y no tiene virus detectables en la circulación, ¿esa persona puede considerarse curada?

18. Suponga que usted es un médico que atiende a dos pacientes infectados por HIV. El paciente B. W. tiene una infección bacteriana de la piel (por *S. aureus*) y el paciente L. S. tiene una infección por micobacterias. Los recuentos de células T CD4⁺ de ambos pacientes son de alrededor de 250 células/ μ L. ¿Diagnosticaría SIDA en uno u otro paciente o en ambos?

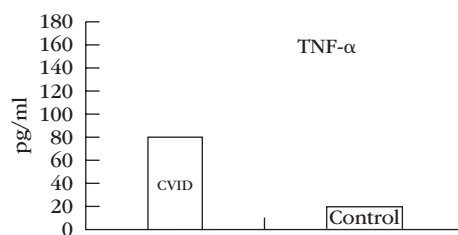
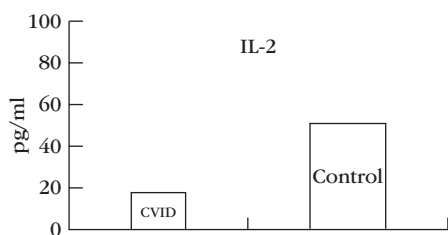
19. ANALICE LOS DATOS. La inmunodeficiencia variable común (CVID) causa concentraciones bajas de Ig séricas, y conduce a infecciones bacterianas frecuentes en los tractos respiratorio y gastrointestinal. Las personas con CVID también tienen prevalencia aumentada de trastornos autoinmunitarios y cánceres. Isgrò y colegas (*Journal of Immunology*, 2005, 174:5074) examinaron la médula ósea de varios individuos con CVID. Analizaron los fenotipos de células T de pacientes con CVID (como se muestra en el cuadro que sigue), así como algunas de

las citocinas sintetizadas por estos individuos (véanse los gráficos acompañantes).

- ¿Cuáles son las repercusiones de la CVID sobre las células auxiliares T?
- Los CTL vírgenes requieren producción de IL-2 a partir de células auxiliares T para quedar activados (capítulo 14). ¿De qué modo la CVID podría tener repercusiones sobre la generación de CTL?
- Diga si es verdadero o falso que la CVID inhibe la producción de citocina. Explique su respuesta. Especule sobre las repercusiones fisiológicas del patrón de citocinas de pacientes con CVID.
- ¿Predeciría un efecto de la CVID sobre la respuesta inmunitaria humoral?

		Pacientes										Control (n = 10)
		1	2	5	6	7	8	9	10	11	CVID	
CD4 ⁺	%	47	36	28	28	27	19	19	32	57	34	47.5
	Células/ μ L	296	234	278	1652	257	361	289	248	982	351	1024
CD4 ⁺ virgen	%	4	6.8	25.8	4	11.6	7.9	14	12	2	10	52
	Células/ μ L	12	16	72	66	30	29	40	30	20	31	519
CD4 ⁺ activado	%	2	5	22	3	9	8	12	9	1.5	8	37
	Células/ μ L	6	12	61	50	23	29	35	22	15	25	385
CD8 ⁺	%	31	38	30	57	44	56	47	45	21	39	20
	Células/ μ L	195	247	298	3363	420	1065	714	348	362	414	404
CD8 ⁺ virgen	%	25	30	43.9	7	16.9	12.9	20	13	15	22	58
	Células/ μ L	49	74	131	235	71	138	143	45	54	88	233

a)



b)

