

---

## Perspectivas actuales y futuras de la investigación sobre el SIDA

Dr. Rafael Nájera Morrondo\*

---

### INTRODUCCIÓN

La situación del Sida en el mundo, según se recoge en el Weekly Epidemiological Record de la OMS, del 24 de Enero de 1997<sup>1</sup>, sigue siendo ciertamente alarmante, con más de 8,4 millones de casos estimados desde el comienzo de la pandemia.

El Programa Unificado de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA (ONUSIDA) estima que se han infectado cerca de 30 millones de personas, 26,8 millones de adultos y 2,6 millones de niños, de los cuales han fallecido 5 millones de adultos y 1,4 millones de niños. Por otra parte, durante 1996 se han producido más de 3,1 millones de nuevas infecciones, o lo que es lo mismo, 8.500 diarias, 7.500 en adultos, principalmente en menores de 25 años, y 1.000 en niños.

Como resultado, se estima que viven actualmente en el mundo 22,6 millones de personas infectadas, de las que 21,8 millones son adultos y 830.000 niños. La proporción de mujeres es de aproximadamente el 42%, con tendencia creciente.

La situación, como vemos, es grave, más aún cuando los esfuerzos internacionales para controlar la epidemia son de muy escasa entidad, y buena prueba de ello es la tendencia creciente de la misma, lo que hace que la propia ONUSIDA califique la pandemia como "una epidemia todavía emergente".

Así, vemos cómo en amplias zonas del mundo la pandemia sigue creciendo en proporción de un aumento de casos de enfermedad cercano al 20% anual, lo que supone en términos generales una duplicación del total de casos cada cinco años.

En España, el SIDA constituye un problema sanitario de primer orden, ya que ocupamos el primer puesto en Europa, tanto en incidencia como en prevalencia de la enfermedad.

\* Presidente de la Sociedad Española Interdisciplinar de SIDA

La incidencia es prácticamente el doble de la de los países que nos siguen, como Italia, Francia o Suiza<sup>2</sup>, ya que para 1994, último año que podemos considerar consolidado, es de 179,7 casos por millón de habitantes, frente a 97,5 en Italia, 96,4 en Francia y 94,8 en Suiza, e incrementos, con respecto a 1993, del 35,31% en España, frente a un 15,79 en Italia, un 3,99 en Francia y un 2,15 en Suiza, como se recoge en el Cuadro 1.

**Tabla 1.** Casos de SIDA y tasas. Europa 30 de septiembre de 1996 ajustados por retrasos.

PAÍS	NÚMERO	PREVALENCIA	INCIDENCIA
	Casos	Tasas/millón	Tasa/millón 93-94
FRANCIA (53,78)	45.204	840,53	92,7/96,4 (3,99)
ESPAÑA (39,03)	44.571	1.141,96	132,8/179,7 (35,31)
ITALIA (57,14)	37.456	655,51	84,2/97,5 (15,79)
ALEMANIA (78,39)	16.422	209,49	22,4/22,8 (1,78)
REINO UNIDO (55,67)	14.131	253,83	30,0/30,5 (1,66)
SUIZA (6,36)	5.899	927,51	92,8/94,8 (2,15)

Fuente: Centro Europeo de Vigilancia Epidemiológica del Sida. París.

En la Tabla 2 se recogen los datos acumulados por Comunidades Autónomas a 31 de diciembre de 1996<sup>3</sup>; se ve ahí que sobre una media, para el conjunto de las Comunidades Autónomas, de 1.100,18. Cuatro CC.AA., Madrid, País Vasco, Baleares y Cataluña, superan los 1.600 y una, Madrid, los 2.000 (2.142,47), lo que indica que en ciertas zonas de Madrid y en las edades donde se acumulan los casos (25 a 34 años) el problema reviste caracteres alarmantes, con incidencias mucho más altas.

Sin embargo, en los países del norte de Europa, como en Estados Unidos, se está llegando a una estabilización de la epidemia, y ello incluso en ciertos grupos de países que, como Tailandia o Uganda, a pesar de tener un gran problema han llevado a cabo grandes campañas preventivas.

### PERSPECTIVAS DE LA INVESTIGACIÓN

Así como las tendencias epidemiológicas son sombrías en muchos países, los avances en la investigación son rápidos y esperanzadores, aun cuando, desde el punto de vista de su

**Tabla 2.** Datos acumulados desde 1981. No corregidos por retraso en la notificación. Tasas de SIDA por millón de habitantes según comunidad autónoma de residencia. Fecha de actualización, 31 de diciembre de 1996.

CC.AA.	POBLACIÓN (*)	CASOS	TASAS (10 <sup>3</sup> )
ANDALUCIA	7.308.616	5.696	779,35
ARAGÓN	1.193.714	764	640,01
ASTURIAS	1.074.405	783	728,77
<b>BALEARES</b>	<b>699.547</b>	<b>1.139</b>	<b>1.628,19</b>
CANARIAS	1.521.610	975	640,76
CANTABRIA	538.282	412	765,39
CASTILLA Y LEÓN	2.631.974	1.392	528,88
CASTILLA LA MANCHA	1.704.605	718	421,21
<b>CATALUÑA</b>	<b>5.974.457</b>	<b>9.654</b>	<b>1.615,87</b>
C. VALENCIANA	3.834.440	3.292	858,53
EXTREMADURA	1.124.716	469	416,99
GALICIA	2.656.510	2.085	784,86
<b>MADRID</b>	<b>4.913.948</b>	<b>10.528</b>	<b>2.142,47</b>
MURCIA	1.085.359	690	635,73
NAVARRA	520.513	517	993,25
<b>PAÍS VASCO</b>	<b>2.090.317</b>	<b>3.421</b>	<b>1.636,59</b>
LA RIOJA	274.857	272	989,60
CEUTA	69.207	59	852,51
MELILLA	65.392	38	581,11
DESCONOCIDA		161	
OTROS PAÍSES		153	
<b>TOTALES</b>	<b>39.282.460</b>	<b>43.218</b>	<b>1.100,18</b>

(\*) Estimación de la población a 1 de Julio de 1995.

aplicación, no llegan más que a una fracción mínima de la población afectada, ya que los recursos disponibles para ello en la mayor parte del mundo son absolutamente insuficientes.

Los grandes avances realizados en el conocimiento y control del SIDA se refieren fundamentalmente al entendimiento de los mecanismos de producción de la enfermedad y al tratamiento.

Con respecto a los avances más significativos de los últimos dos-tres años, podemos citar el conocimiento de la diná-

mica viral, que ha permitido conocer que el virus no mantiene un período de latencia, sino que, por el contrario, se está replicando a lo largo de todo el período de incubación -esto es, en la fase de latencia clínica-. Esta replicación se realiza con gran eficacia, obteniéndose grandes cantidades de ARN viral, que pueden medirse en plasma, refiriéndonos así a la medida de la carga viral, lo cual supone un marcador pronóstico y de orientación terapéutica de enorme utilidad y que, junto con el valor de CD4, constituyen hoy los dos marcadores esenciales en la instauración y seguimiento terapéutico.

#### **AVANCES DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

Hoy día podemos considerar la monoterapia con antirretrovirales como algo prácticamente descartado, salvo en casos excepcionales. Se recomienda, en términos generales, la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa o la adición, además, de un inhibidor de la proteasa, dependiendo del seguimiento clínico y los niveles de CD4 y carga vital.

Con algunas combinaciones de terapia triple se ha podido disminuir la carga viral, más de 3 logaritmos, llevando a una alta proporción de pacientes a niveles indetectables en plasma durante más de un año. Esta supresión en plasma podría correlacionarse también con supresión viral en ciertos reservorios linfoides, tales como ganglios linfáticos, intestino y amígdalas, como han descrito recientemente en Washington (4ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas; enero 22-26, 1997) Cavert y su grupo<sup>4</sup>, mediante hibridación cuantitativa "in situ" sobre muestras de amígdalas de 10 pacientes. Después de 6 meses de terapia triple con AZT, 3TC y Ritonavir, la carga viral en las células foliculares dendríticas y la frecuencia de células mononucleares que producían virus activamente se habían reducido de forma significativa.

Todo ello abre nuevas esperanzas en la posible transformación del SIDA en una enfermedad crónica, alargando la supervivencia de los pacientes, aun cuando la experiencia que se tiene por el momento en los pocos casos en que se ha intentado es la de que, al retirar la medicación, el virus reaparece con rapidez, a partir de alguno de los reservorios.

Otra novedad importante de la reunión de Washington es la descripción de que la resistencia a Nelfinavir<sup>5</sup>, un nuevo inhibidor de proteasa, está asociada con una mutación no descrita previamente, en posición D30N, lo que supondría que la resistencia a este fármaco no cruzaría con los otros inhibidores de proteasa conocidos.

Desde el punto de vista de la repercusión de los avances terapéuticos sobre la población, podemos citar los datos pre-

sentados por Chiasson, del Departamento de Salud de la ciudad de Nueva York<sup>6</sup>, que indican una reducción de la mortalidad diaria, de 19,5 muertes por día en 1995 a 11,5 por día a mediados de 1996, lo que se atribuye a los avances terapéuticos y a un acceso más amplio a los cuidados y al tratamiento en general.

No obstante, hay que tener en cuenta el gran problema de las resistencias a los antirretrovirales, las cuales existen, de forma natural o preexistente, como consecuencia de la variabilidad genética que con la gran dinámica viral existente (producción y eliminación de miles de millones de partículas virales cada 2,6 días, como se esquematiza en la figura 1, tomada de Perelson et al. (1996)<sup>7</sup>, hace que se produzcan todas las mutaciones posibles, incluyendo las responsables de las resistencias, aun en ausencia de tratamiento.

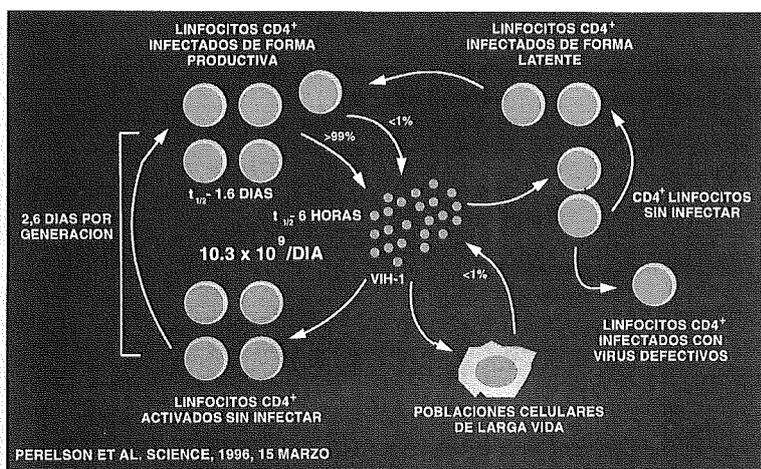


Figura 1. Dinámica de la infección por VIH-1 "in vivo".

Esto es lo que constituye las denominadas resistencias primarias o espontáneas, que describimos hace algunos años con respecto a los inhibidores de la transcriptasa inversa (Nájera et al., 1994)<sup>8</sup>; posteriormente calculamos las tasas de mutación con respecto a otras zonas de la molécula (Nájera et al., 1995)<sup>9</sup>.

Más recientemente, se han descrito con respecto a los inhibidores de la proteasa, por Lech et al. (1996)<sup>10</sup>, y por Borman et al. (1996)<sup>11</sup>.

Por otra parte, hoy, cuando la mayor parte de los pacientes están tratados con AZT u otros fármacos, la transmisión

de cepas resistentes al AZT se ha demostrado en numerosas ocasiones. De ahí que la rapidez de selección de resistencias y de altas resistencias dependerá de la proporción de cepas resistentes naturales y transmitidas existentes en la población y del régimen de tratamiento implantado. En este sentido es interesante comentar el trabajo de Kozal<sup>12</sup>, presentado también en la reunión de Washington, en el que detecta mutaciones de resistencia tanto a inhibidores de transcriptasa inversa y de proteasa en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de proteasa, en Iowa, del orden de un 25 y 26% respectivamente. De ellos, presentaron resistencias al AZT un 58%, 17% al 3TC y 25% a ddN.

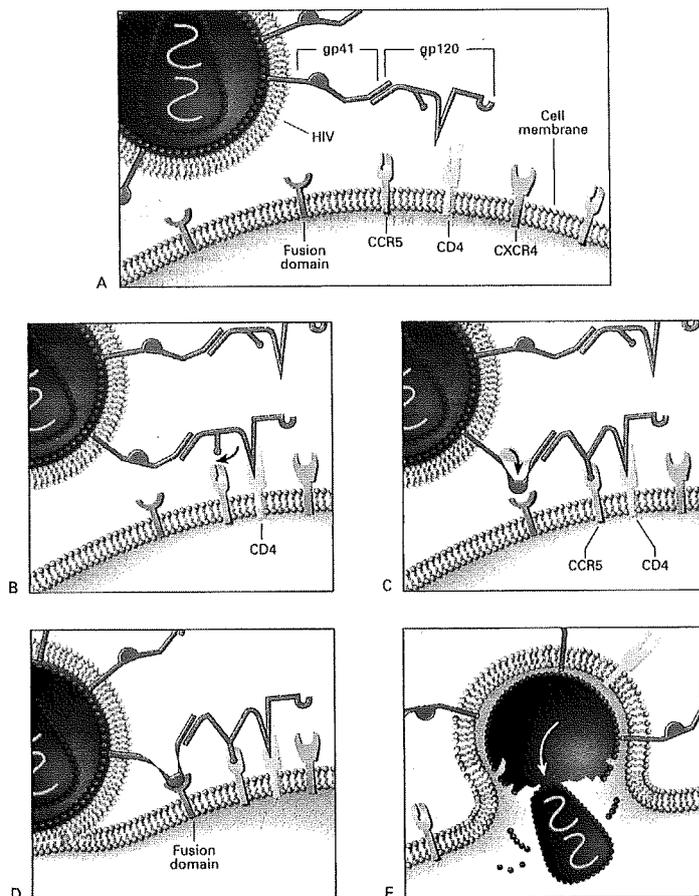
Por otra parte, y en relación con el uso de la terapia triple con inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa, debemos tener en cuenta la reciente descripción de Richman (1996)<sup>13</sup> de la inducción de dobles resistencias a inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa, mediante recombinación "in vitro". Si bien esto no se ha descrito aún "in vivo", es un hallazgo a tener en cuenta por su posible presentación.

### CO-RECEPTORES VIRALES Y TROPISMO

A principios de 1996, Feng et al.<sup>14</sup> describieron que el receptor CXCR4 (fusina o LESTR) era el co-receptor responsable de la penetración eficaz de las cepas de VIH-1 linfocitotrópicas; posteriormente se describió el CCR5 como el responsable de la entrada de las cepas monocitotrópicas, como se recoge en la figura 2, tomada de Levy (1996)<sup>15</sup>. El ligando del co-receptor CXCR4 se demostró que era la quimoquina SDF-1 y el co-receptor CCR5 el receptor de las quimoquinas beta: RANTES, MIP-1alfa y MIP-1beta.

Como recoge Fauc (1996)<sup>16</sup>, algunos individuos que han estado expuestos repetidamente a la infección no se infectan, como ciertas prostitutas u otras personas que han tenido contacto sexual con individuos infectados. En estos individuos se pudo demostrar que sus linfocitos eran resistentes a la infección por ciertas cepas del virus "in vitro". Especialmente las células de dos individuos fueron especialmente resistentes a la infección con virus monocitotrópicos, pero fácilmente infectables con virus linfocitotrópicos. Se pudo demostrar que los dos individuos eran homocigóticos para delecciones de 32 pares de bases, prácticamente idénticas, con lo que se producía una versión incompleta del receptor que no se expresaba en la superficie celular.

Investigaciones posteriores han demostrado que un 20% de los europeos occidentales son heterocigóticos para el defecto, lo que podría conferir una protección parcial frente a la infección.



**Figura 2.** Interacciones entre el VIH y la superficie celular.

En relación con la posibilidad de utilizar este conocimiento desde el punto de vista terapéutico, se puede pensar en bloquear o disminuir la expresión del CCR5, mediante el uso de péptidos u otros ligandos, o interfiriendo en la expresión del gen, mediante terapia génica. En cuanto a la prevención, se podría vacunar con epítopos de co-receptores o frente a las zonas de *env*, que entran en contacto con los mismos.

### PREVENCIÓN

Todos los avances científicos y terapéuticos no deben hacernos perder la perspectiva de cuál es el arma más eficaz en la lucha contra el SIDA, esto es, la prevención: la única acción capaz de hacer que la persona no se infecte y que permite controlar realmente la pandemia.

A pesar de la mala evolución de la pandemia, las medidas preventivas se realizan con muy poca frecuencia e intensidad. Los programas de metadona van extendiéndose lentamente, las campañas de uso de preservativos languidecen y los programas de intercambio de jeringuillas se implantan con enorme lentitud, y los programas de tratamiento a las mujeres seropositivas embarazadas son mínimos. Al mismo tiempo, sólo en nuestro país se gastan del orden de 100.000 millones de pesetas/año en asistencia sanitaria.

Muy recientemente, según recoge la prestigiosa revista *Nature* (20 de febrero de 1997)<sup>17</sup>, un panel de consenso de expertos de los Institutos Nacionales de Sanidad (NIH) ha tenido una reunión con políticos americanos para decirles que están dificultando la prevención del SIDA, al no permitir o dificultar los programas de intercambio de jeringuillas, o de educación sobre sexo seguro, así como los programas de atención a drogadictos.

Anteriormente, en el *Lancet* de 4 de enero<sup>18</sup> se describe que el pasado 17 de diciembre el Presidente Clinton dió a conocer su Primera Estrategia Nacional para el SIDA, que fue recibida con críticas de que era notable por lo que le faltaba, y no por lo que contenía. "Condomes e intercambio de jeringuillas que reducen el riesgo de transmisión no son "políticamente favorables" para la estrategia imposible de curar el SIDA del Presidente Clinton"<sup>19</sup>.

De una forma o de otra, de lo que no hay duda es de que se necesita un gran compromiso de consenso político entre todas las fuerzas parlamentarias para poder desarrollar una estructura interministerial de alto nivel, capaz de movilizar voluntades y dotaciones económicas que permitan poner en marcha programas eficaces que sean capaces de cambiar la marcha de la pandemia. Mientras sigamos como estamos, el SIDA seguirá creciendo, sembrando la enfermedad, la angustia, y los problemas médicos, psicológicos, sociales, de discriminación y rechazo que conducen finalmente a la muerte. Y todo ello con un costo cada vez más difícil de afrontar.

Seamos racionales y apostemos fuertemente por la educación para la salud y las medidas preventivas. La población nos lo agradecerá.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. HIV/AIDS: The global epidemic. *WER*. 1997;72:17-21.
2. OMS/UE. HIV/AIDS Surveillance in the European Community and COST countries. *European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS*. 1996;36(3):1-23.
3. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia del SIDA en España. Situación al 31 de Diciembre de 1996.

4. SCHECHTER MT. No news is good news at Washington AIDS meeting. *Lancet* 1997;349:331.
5. PATICK AK, DURAN M, CAO Y. Genotypic Analysis of HIV-1 variants isolated from patients treated with the protease inhibitor Nelfinavir, alone or in combination with or AZT and 3TC. Session 4. Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington 22-26 January, 1997. Abstract 10.
6. CHIASSON MA, BERENSON L, SCHWARTZ S et al. Declining AIDS mortality in New York City (NYC). Session 40. Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington 22-26 January, 1997. Abstract 376.
7. PERELSON AS, NEUMAN AU, MARKOWITZ M et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell lifespan and viral generation time. *Science* 1996;271:1582-1586.
8. NÁJERA I, RICHMAN DD, OLIVARES I et al. Natural occurrence of drug resistance mutations associated with drug immunodeficiency virus type 1 isolates. *AIDS Res Hum Retr* 1994;10:1479-1488.
9. NÁJERA I, HOLGUÍN A, QUIÑONES-MATEU ME et al. Pol gene quasispecies of human immunodeficiency virus: mutations associated with drug therapy. *J Virol* 1995;69:23-31.
10. LECH W, WANG G, YANG YL et al. In vivo sequence diversity of the protease of human immunodeficiency virus type 1: presence of protease inhibitor-resistant variants in untreated subjects. *J Virol* 1996;70:2038-2043.
11. BORMAN AM, PAULOUS S, CLAVEL F. Resistance of human immunodeficiency virus type 1 to protease inhibitors: selection of resistance mutations in the presence and absence of the drug. *J Gen Virol* 1996;77:419-426.
12. KOZAL M, LAAHY N, ROSS J. Prevalence of protease inhibitor (PRI) and reverse transcriptase inhibitor (RTI) drug resistant mutations in a rural Iowa HIV+ population. Implications for treatment. Sección 5. Abstracts of the 4th Conferencia on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington 22-26 January, 1997. Abstract 9.
13. MOUTOUH L, CORBIEL J, RICHAMN D. Recombination leads to the rapid emergence of HIV-1 dually resistant mutants under selective drug pressure. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:6106-6111.
14. FENG Y, BRODER C, KENNEDY P, BERGER E. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G. Protein-coupled receptor. *Science* 1996;272:872-877.
15. LEVY JA. Infection by Human Immunodeficiency Virus. CD4 is not enough. *New Engl J Med* 1996;335:1528-1530.
16. FAUCI A. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. News in brief. Politicians hamper AIDS prevention, says panel. *Nature* 1997;384:529-533.
17. News in brief. Politicians hamper AIDS prevention, says panel. *Nature* 1997;385:670.
18. Policy and people. President Clinton wages public war against AIDS. *Lancet* 1997;349:39.
19. Editorial. And now all this. *Lancet* 1997;349:1.