

# **Acta Médica**

Grupo Ángeles

Volumen  
Volume **1**

Número  
Number **4**

Octubre-Diciembre  
October-December **2003**

*Artículo:*

## **Veinte años de la identificación de la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): Avances y retos**

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Grupo Ángeles Servicios de Salud

### **Otras secciones de este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### ***Others sections in this web site:***

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**



# Veinte años de la identificación de la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): Avances y retos

**Carlos Franco-Paredes,\*,\*\* Ildefonso Tellez\***

El impacto demográfico, cultural y social de las grandes epidemias que han azotado a la humanidad a través de los siglos han sido determinantes en el establecimiento de las sociedades actuales.<sup>1</sup> En nuestra generación, la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituye tal vez el principal problema que la salud pública mundial se ha enfrentado. La infección por el VIH, causante del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA), representa actualmente la principal causa de muerte en adultos ocasionada por infecciones y la cuarta causa de mortalidad por todas las causas, mundialmente.<sup>2</sup> En el año 2001, 3.5 millones de individuos sucumplieron a la infección por VIH y para inicios del 2003, más de 60 millones de personas se encuentran infectadas y aproximadamente 20 millones han muerto a consecuencia de la infección.<sup>3</sup>

Desde la identificación del SIDA en 1981 por Gottlieb;<sup>4</sup> y del aislamiento del VIH por el grupo de Luc Montagnier como la etiología del síndrome en 1983,<sup>5,6</sup> la epidemia se ha diseminado en olas sucesivas hacia varias regiones del mundo. Hasta la fecha, la infección por VIH y su consecuencia, el SIDA, ejerce una profunda influencia en la biología poblacional en diversas regiones, notablemente en África Sub-Saharica. Su incidencia se ha in-

crementado progresivamente en algunos países y regiones, tales como en China, India, Europa del Este, principalmente en países de la ex-Unión Soviética, y en Asia Central.<sup>2,3</sup>

El programa de la Agencia de las Naciones Unidas para el control del VIH/SIDA (UNAIDS) demostró que durante el año 2001, fueron identificados 5 millones de casos nuevos de infección, representando aproximadamente 14,000 casos nuevos por día. En Centro y Sud-América, hombres que tienen sexo con hombres y el abuso de drogas intravenosas, integran los principales factores de riesgo identificados en estos países. En Europa Occidental, la transmisión heterosexual compone muchos de los nuevos casos, sin embargo la utilización de drogas intravenosas continúa siendo la principal forma de transmisión. En África, la epidemia tiene características únicas. De la magnitud global de la pandemia, la región Sub-Saharanica representa el 77% de la mortalidad por SIDA, el 70% de las personas infectadas en el mundo, y el 68% del total de infecciones nuevas. Esta región también contiene al 90% de los niños y niñas con VIH y el 90% de los huérfanos occasionados por el VIH/SIDA del mundo.<sup>2,3</sup> La prevalencia de VIH adquirido por vía materno-fetal es mayor al 10% en más de doce países de África Sub-Saharanica. En varios países la probabilidad que un adolescente muera de SIDA es mayor al 50%. Así mismo, casi 60% de los individuos afectados con VIH son actualmente mujeres.<sup>7</sup>

No obstante, es relevante considerar que concomitante al devastador impacto social, demográfico y económico que el VIH/SIDA ha ejercido en diversas regiones del mundo, han ocurrido progresos científicos extraordinarios (*Cuadro I*).

El VIH como otros virus que contienen ARN, tienden a la generación de variantes. La rápida dispersión del VIH-1 en sus diferentes subtipos, surgieron por el elevado nivel de replicación y la tolerancia funcional creada por la substitución de aminoácidos.<sup>8,9</sup> Se ha estimado que los humanos fueron inicialmente infectados con el VIH-1 hace 70 años del chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* y con

\* Infectología Clínica, Hospital Ángeles de las Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

\*\* Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia, Secretaría de Salud, México D.F.

**Correspondencia:**

Dr. Carlos Franco Paredes

Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia

Secretaría de Salud

Francisco P. Miranda 177 2do. Piso

Col. Merced Gómez,

México D.F. 01600

Correo electrónico: cfranco@sph.emory.edu

Aceptado: 19-11-2003.

**Cuadro I.** Cronología de eventos asociados a la pandemia de VIH/SIDA.

| Fecha aproximada | Acontecimiento   |
|------------------|--|
| Verano de 1981   | Clínicos de Nueva York y California (Gottlieb y colaboradores) describen un grupo de hombres jóvenes que tienen sexo con hombres que aparecen con neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> y sarcoma de Kaposi, en los cuales se identificó una disminución significativa de linfocitos CD4+.  |
| 1983             | Se sugiere por el grupo del CDC, Atlanta dirigido por James Curran, la posibilidad de un agente infeccioso que se transmitiera por contacto íntimo, a través de actividad sexual o sangre, pudiera explicar la aparición de SIDA en grupos de riesgo. Se sugiere que se tratara de un retrovirus similar a los dos retrovirus descubiertos en esa época, el HTLV-1 y el HTLV-2.  |
| 1983             | El grupo de Luc Montagnier en el Instituto Pasteur identifica la asociación entre un retrovirus y SIDA y se le denomina LAV (Lymphadenopathy Associated Virus).  |
| 1984             | El grupo de Luc Montagnier y el grupo Americano dirigido por Robert C. Gallo de los Institutos Nacionales de Salud en EUA, publican los manuscritos seminales que establecen con evidencia epidemiológica y virológica, que el virus denominado VIH es la causa del SIDA.  |
| 1984             | Desarrollo de prueba de detección ELISA para diagnóstico y pruebas de tamizaje. Para 1985 se cuenta con sangre segura en bancos de sangre en países industrializados.  |
|                  | Se identifica a la molécula CD4 como el receptor del virus y se reconoce la activación aberrante del sistema inmune.   |
| 1984-1985        | Avances en virología molecular permiten la identificación del genoma del virus y de 3 genes estructurales y 6 genes regulatorios que producen 15 proteínas virales. Estos hallazgos contribuyeron a la descripción del ciclo de replicación del virus.   |
| 1986-1988        | A través de estudios de epidemiología molecular se define la heterogeneidad del virus y de los diferentes subtipos distribuidos en el mundo.   |
| 1986             | La naturaleza zoonótica del VIH fue determinada por la asociación entre el VIH-2 y el SIV identificado en <i>Sooty mangabeys</i> (macacos) en África del Oeste.  |
| 1987             | AZT (zidovudina) es el primer fármaco antirretroviral (nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa) aprobado para su utilización en el tratamiento de VIH/SIDA.   |
| 1991             | ddl (didanosine–Videx) es aprobado para su uso clínico.  |
| 1993             | Se descubre que el tejido linfoide constituye el sitio primario de ataque del virus y el principal reservorio de replicación del virus. Se desarrollan pruebas de cuantificación del ARN viral (bDNA y por RT-PCR) para determinar la tasa de progresión de la enfermedad y respuesta terapéutica a antirretrovirales.   |
| 1994-1996        | Se identifica a los receptores de quimiocinas CXCR4 y CCR5 como co-receptores de dos cepas diferentes del VIH-1. Individuos que son homocigotos para la delección de 32 pares de bases en el gen de CCR5 son resistentes a la infección por VIH-1.<br>Se aprueba el fármaco d4T (stavudine–zérit) para su uso clínico.<br>Ensayo clínico revela el uso de AZT durante el embarazo reduce importantemente la transmisión perinatal de VIH.      |
| 1995             | David Ho caracteriza la dinámica de replicación viral, que definió la relación directa entre replicación viral y progresión de la enfermedad.<br>Identificación de reservorios latentes virales aun cuando hay respuesta virológica a los antirretrovirales (< 50 copias de RNA viral).<br>Aprobación de la utilización clínica de los inhibidores de la proteasa con gran éxito clínico y de 3TC (lamivudine–epivir) y saquinavir (invirase). |
| 1996             | Se aprueba el uso clínico de norvir (ritonavir), crixivan (indinavir) y nevirapina.<br>Se identifican las complicaciones metabólicas asociadas a terapia antirretroviral.<br>Se desarrollan y se comienza a utilizar las pruebas de genotipo y fenotipo, así como la identificación de resistencia viral.  |
| 1997             | Se aprueba el uso clínico de viracept (nelfinavir), reSCRIPTOR (delavirdina), convivir (AZT + 3TC) y fortovase (saquinavir-SGC).   |
| 1999             | Se demostró que el VIH-1 se originó del chimpancé <i>Pan troglodytes troglodytes</i> .<br>Se aprueba el uso clínico de agenerase (amprenavir)Comienzan ensayos clínicos controlados para vacunas preventivas (Gp120).  |
| 2000             | Se aprueba el uso clínico de kaletra (lopinavir/ritonavir) y de trizivir (AZT + 3TC + abacavir)  |
| 2001             | Se aprueba el uso clínico de tenofivir (viread).   |
| 2003             | Aprobación por la FDA de los inhibidores de la fusión (enfuvirtide–Fuzeon), los cuales bloquean la fusión de la cubierta del virus con la membrana celular.<br>El primer ensayo clínico de fase 3 de vacunas contra VIH se completó y no se observó protección.  |

VIH-2, hace 60 años, del macaco *Sooty mangabeys*.<sup>2</sup> El subtipo B del VIH-1 se encuentra distribuido en el Continente Americano, el subtipo E en Tailandia, los subtipos A y D en África del Este y el subtipo C en Sud África. Esta variación generada a través de mutaciones y recombinaciones tiene un impacto profundo en el diseño de terapias antivirales y desarrollo de vacunas.<sup>10</sup>

Los avances logrados para descifrar la patogénesis de la infección por el VIH han sido fundamentales en el entendimiento de la historia natural de la infección. Las células dendríticas y linfocitos CD4+ establecen el contacto inicial con el virus a través de receptores moleculares como la lectina tipo C y DC-SIGN y son infectadas por un mecanismo dependiente del co-receptor CCR5.<sup>8-11</sup> Subsecuentemente, estas células infectadas, se dirigen a los ganglios linfáticos regionales, y de ahí se diseminan al sistema reticuloendotelial. El tejido linfoide es el reservorio principal para la producción, almacenamiento, y persistencia del virus; y de su patología (depleción de linfocitos CD4+ y destrucción de folículos linfoides y de la arquitectura del tejido linfático).<sup>11-13</sup> Billones de viriones son producidos diariamente, principalmente por linfocitos CD4+ activados y cerca de 10-100 millones de estas células activadas mueren cada día.<sup>12</sup> El proceso de replicación viral del VIH genera un número significativo de mutantes virales que escapan a los anticuerpos neutralizantes y a linfocitos CD8+ citotóxicos específicos. El tejido linfoide también contiene a una población de linfocitos CD4+ infectados en reposo, calculada en 1 a 100 millones. Esta población de células puede producir virus infectantes a pesar de la activación del sistema inmune y terapia antirretroviral y por lo cual se considera imposible la erradicación del virus.<sup>12,13</sup>

A 20 años del aislamiento del VIH, el desarrollo de nuevos fármacos ha transformado la enfermedad por VIH, de ser una enfermedad con una letalidad cercana al 100%, a ser una enfermedad infecciosa crónica tratable.<sup>14</sup> Actualmente existen 20 fármacos aprobados para el tratamiento de la infección por VIH/SIDA y que están dirigidos a bloquear diferentes partes del ciclo de replicación viral. El uso de regímenes combinados de 3 ó más fármacos denominada terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) ha disminuido considerablemente la mortalidad. En Estados Unidos de América (EUA) como ejemplo, se ha logrado un decremento en la mortalidad asociada al SIDA cercana al 90%.<sup>15</sup> Sin embargo, para finales del 2002, la gran mayoría de las personas que viven con infección por VIH en el mundo, no tienen acceso a estos medicamentos.<sup>2,16,17</sup>

A 20 años del reconocimiento de la pandemia de VIH y de avances considerables en el entendimiento de la

infección, no se conoce con exactitud los marcadores de protección inmunitaria contra el VIH, lo cual ha impedido el desarrollo racional de vacunas.<sup>18</sup> Sin embargo, han ocurrido grandes avances en el desarrollo de posibles vacunas contra el VIH. Existen varias vacunas candidatas que se encuentran en ensayos clínicos fase I y II. Se considera que la vacuna ideal será aquella capaz de generar una respuesta celular adecuada con linfocitos citotóxicos CD8+ y CD4+ específicos contra el VIH, combinada con la generación de anticuerpos neutralizantes.<sup>12,18</sup>

En países subdesarrollados, la infección por VIH es responsable del debilitamiento de gobiernos, de instituciones sociales, y de sistemas de salud.<sup>16,17</sup> Debido al tremendo impacto de la infección, intervenciones preventivas deben de ser implementadas para lograr minimizar el sufrimiento impuesto por esta enfermedad y para prevenir mayor transmisión.<sup>19</sup> La transmisión sexual puede ser prevenida por intervenciones para promover la adopción de conductas sexuales seguras, y el diagnóstico y tratamiento temprano de enfermedades de transmisión sexual. Cabe la pena mencionar que países como India, en la que existen actualmente 4 millones de personas infectadas con VIH, la epidemia podría llegar a afectar a 24 millones en los siguientes 10 años, si no se implementan medidas preventivas.<sup>2</sup>

El impacto que la pandemia del VIH/SIDA ha ocasionado a escala mundial, ha determinado que en los últimos años la salud global sea vista como un asunto con implicaciones políticas, económicas, y de seguridad nacional e internacional.<sup>20</sup> La magnitud de la pandemia de VIH/SIDA ha obligado a líderes políticos de los países desarrollados a la creación del Fondo Global para la lucha contra el SIDA, la tuberculosis y la malaria (GFATM). Muchos consideran la tríada de tuberculosis, VIH y malaria, como expresiones biológicas de desigualdades sociales, en donde la pobreza representa el común denominador. Para ocasional una mejoría sustancial y sostenible en estas catastróficas enfermedades, es fundamental mejorar las condiciones sociales y económicas en regiones en donde la pobreza es altamente prevalente.<sup>20</sup>

Desafortunadamente, la pandemia del VIH, continúa arrasando con poblaciones enteras y el potencial catastrófico de esta pandemia no ha sido totalmente descifrado. Los retos por resolver son múltiples, no obstante la comunidad científica y las autoridades de salud pública tenemos el mayor reto: la obligación moral de asegurar que los frutos del descubrimiento científico se apliquen racionalmente y sean compartidos simultáneamente tanto a personas que viven en países desarrollados como aquellos que habitan en países subdesarrollados.

## REFERENCIAS

1. Diamond J. Up to the starting line. Guns, Germs, Steel. *The fates of human societies*. New York (NY); WW Norton and Company, 1999: 35-52.
2. Fauci P. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nature Medicine* 2003; 9(7): 839-843.
3. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS epidemic update <http://www.unaids.org/worldaidsday/2002/press/Epiupdate.html> (UNAIDS, Geneva, 2002).
4. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia -Los Angeles. *Morbid Mortal Wkly Rep* 1981; 30: 250-252.
5. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruet J et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220(4599): 868-871.
6. Barre-Sinoussi F. The early years of HIV research: integrating clinical and basic research. *Nature Med* 2003; 9(7): 844-846.
7. Pope M, Haase AT. Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection. *Nature Med* 2003; 9(7): 847-852.
8. Fauci AS. The AIDS epidemic-considerations for the 21st century. *N Engl J Med* 1999; 341: 1046-1050.
9. Fauci AS. The human immunodeficiency virus infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 239: 617-622.
10. Weiss RA. HIV and AIDS: looking ahead. *Nature Med* 2003; 9(7): 887-891.
11. Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV induced disease. *Nature* 1996; 384: 529-534.
12. Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. *Nature Med* 2003; 9(7): 853-860.
13. Letvin NL, Walker BD. Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus infections. *Nature Med* 2003; 9(7): 861-866.
14. Pomerantz RJ, Horn DL. Twenty years of therapy for HIV-1 infection. *Nature Med* 2003; 9(7): 867-873.
15. McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. *AIDS* 1999; 13: 1687-1695.
16. Singler J, Farmer P. Treating HIV in resource-poor settings. *JAMA* 2002; 288(13): 1652-1653.
17. De Cock KM, Jansen RS. An unequal epidemic in an unequal world. *JAMA* 2002; 288(2): 236-238.
18. McMichael AJ, Hanke T. HIV Vaccines 1983-2003. *Nature Med* 2003; 9(7): 874-880.
19. Valdiserri RO, Ogden LL, McCray E. Accomplishments in HIV prevention science: implications for stemming the epidemic. *Nature Med* 2003; 9(7): 881-886.
20. Folch E, Hernandez I, Barragan M, Franco-Paredes C. Infectious Disease, Non-Zero Sum Thinking and the Developing World. *Am J Med Sci* 2003; 326(2): 66-72.

