



## Magnitud del problema SIDA en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias: Implicaciones de la atención clínica y la investigación clínica y básica

Gustavo Reyes-Terán\*

Con sus 3 millones de muertes por año en el mundo, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), es la cuarta causa de mortalidad general y la primera por enfermedad infecciosa<sup>1</sup>. Desde su identificación en 1981, el SIDA ha producido más de 22 millones de muertes y unos 37 millones de personas están infectadas actualmente por VIH. Más de 90% de ellas pertenece al mundo subdesarrollado<sup>2</sup>. En promedio, ocurre una infección cada 6 segundos y cada 5 minutos muere una persona por SIDA.

En México, el número de casos documentados de SIDA es mayor de 50 mil, la incidencia por año es de 4 mil a 6 mil y no se conoce la tasa de transmisión de la infección, aunque se calcula entre 12 mil y 20 mil casos por año<sup>3</sup>. De acuerdo con informes de ONUSIDA<sup>4</sup>, una de cada 275 personas entre 15 y 40 años de edad está infectada por VIH y se nota un aumento progresivo en la frecuencia de transmisión heterosexual.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), el SIDA desplazó del segundo lugar, desde 1998, a la neumonía y a las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas como causas de mortalidad hospitalaria. En 1998 y 1999 fue la primera causa de mortalidad por enfermedad infecciosa y la segunda causa de mortalidad general, sólo detrás del cáncer pulmonar<sup>5</sup>. Sin embargo, la magnitud del problema SIDA en el INER es mayor que la del cáncer, pues 85% de las muertes de pacientes con SIDA ocurren en personas de 15 a 44 años de edad. En contraste, el 9% del total de muertes por cáncer ocurre en este grupo productivo. En México, como en casi todos los países del mundo, las enfermedades pulmonares, particularmente neumonía, son las principales causas de morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados por VIH.

\* Jefe del Servicio de Infectología, INER.

El SIDA es el mejor ejemplo de la historia médica moderna en el que se reflejan los beneficios de los resultados de la investigación biomédica. Los estudios de patogénesis, por ejemplo, han permitido desarrollar estrategias de tratamiento que han mejorado la calidad de vida, disminuyendo la incidencia de infecciones oportunistas e incrementando la supervivencia de los enfermos<sup>6</sup>. A pesar de estos beneficios, varios factores, principalmente el costo (una combinación de fármacos anti-VIH eficaz cuesta de \$8,000 a \$12,000 mensuales), hacen imposible la disponibilidad del tratamiento para la gran mayoría de mexicanos y, particularmente, de nuestros enfermos del INER. Aunado a lo anterior, una cantidad considerable de enfermos que pueden disponer de los medicamentos no responden adecuadamente a los esquemas terapéuticos, no toleran los efectos tóxicos de los fármacos o no tienen buen apego al complejo tratamiento. Además, debe reconocerse que la eficacia terapéutica anti-VIH tiene como factores determinantes la combinación apropiada de los fármacos y una vigilancia clínica, virológica e inmunológica estrecha de cada enfermo. En México más del 50% (probablemente más del 70%) de los enfermos que reciben tratamiento antirretroviral tienen esquemas o seguimientos inadecuados (observación no publicada) que podría resultar, por tanto, en la inducción de resistencia viral a múltiples medicamentos y, en consecuencia, a nuevos y graves problemas de salud pública en el país a corto, mediano y largo plazo.

Hay otros problemas. Aun en los pacientes que responden bien al tratamiento, el virus persiste en órganos y tejidos que no pueden ser alcanzados por los fármacos anti-VIH o, en un estado de latencia dentro de células del sistema inmune del huésped<sup>7</sup>. Esto indica una extraordinaria capacidad del virus para adaptarse a su huésped: el VIH ha desarrollado múltiples estrategias para evadir a la respuesta inmune y para persistir en las células, a pesar de un tratamiento potente.

Como consecuencia, con lo que se cuenta en el presente, es improbable la erradicación del virus del organismo humano. Se requiere entonces de un mayor conocimiento de los mecanismos de patogénesis de la enfermedad. Específicamente, las investigaciones deben dirigirse a comprender los mecanismos de persistencia del virus en diversos tejidos, identificar el tipo de respuesta inmune que puede ser clave en el control de su replicación y determinar el tipo y grado de restauración inmunológica producidas por las nuevas estrategias terapéuticas<sup>8</sup>. Asumir que lo conseguido es suficiente, como lo suponen diversos grupos e instituciones, podría conducir a un retroceso, más que a un progreso que repercutiría gravemente en el control de la infección por el VIH.

Es necesario, por tanto, fortalecer en todo el mundo la interacción entre los diversos sectores, públicos y privados, políticos e institucionales, para impulsar la investigación clínica y básica en VIH/SIDA y sus consecuencias, pues debido a las limitaciones del tratamiento disponible en la actualidad para controlar el curso de la enfermedad y a las grandes dificultades para lograr un método eficiente de prevención, con vacunación o sin ella, es muy probable que las peores consecuencias de la pandemia del VIH, uno de los microbios más destructivos en la historia, sucederán en el siglo XXI.

Con base en lo anterior, se ha decidido fortalecer e impulsar la asistencia clínica y las investigaciones clínica y básica no sólo en las patologías pulmonares relacionadas con el SIDA sino, quizás más importante, en lo que causa la inmunodeficiencia que se expresa clínicamente con las enfermedades oportunistas: la infección por el virus del VIH.

Para hacer frente al problema VIH/SIDA en el INER, se ha formado un Servicio de Infectología para pacientes inmunocomprometidos integrado por un grupo clínico y uno de investigación clínica-básica, que interactúan de manera dinámica. En el clínico, participan médicos generales con experiencia en la atención clínica de pacientes infectados por el VIH, médicos especialistas (medicina interna, neumología, infectología), nutriólogas clínicas, trabajadoras sociales y enfermeras. En el clínico-básico, participan investigadores con grados de maestría o doctorado, estudiantes de maestría y doctorado en ciencias médicas y biomédicas, químicas clínicas y enfermeras coordinadoras de estudios clínicos. Los objetivos propuestos para cumplirse en el corto, mediano y largo plazo son los siguientes:

### **Asistencia e investigación clínica**

1. Incrementar la eficiencia diagnóstica: determinar y correlacionar las características clínicas, de imagen y microbiológicas de las enfermedades pulmonares en los enfermos infectados por VIH que requieren hospitalización. Para cumplir este objetivo, se requiere el trabajo colaborativo y la interacción dinámica con los diversos servicios clínicos y de imagen, broncoscopia, microbiología y patología.
2. Establecer guías de diagnóstico y de tratamiento empírico y específico y evaluar su impacto
3. Contribuir a mejorar la atención clínica de los enfermos

hospitalizados por las manifestaciones pulmonares secundarias a la infección por VIH

### **Investigación clínica y básica**

Los objetivos centrales de las investigaciones son:

1. El estudio de la patogénesis de la enfermedad inducida por el VIH
2. El estudio y evaluación de los efectos de las infecciones oportunistas (neumonía bacteriana y por *Pneumocystis carinii* y tuberculosis) sobre la patogénesis y la historia natural de la infección por el VIH
3. El efecto del tratamiento anti-VIH sobre la respuesta inmune del huésped
4. El desarrollo de nuevas estrategias en el tratamiento para el control del virus

Desde el punto de vista de la patogénesis, el objetivo es investigar los factores virológicos e inmunológicos en tejidos linfoides y en sangre periférica (y en un futuro en pulmones y en células obtenidas por BAL) y los inmunogenéticos, que participan en el control o en la pérdida del control de la evolución de la infección por VIH a SIDA.

Desde el punto de vista del tratamiento los objetivos generales son, por un lado, atraer la colaboración de las empresas farmacéuticas que desarrollan nuevos fármacos contra el VIH y, mediante ensayos clínicos controlados, evaluar los efectos de estos fármacos sobre el virus y la respuesta inmune del huésped. La colaboración permitirá que nuestros enfermos tengan acceso al tratamiento anti-retroviral eficiente. Por otra parte, los pacientes del DF se integrarán al programa de atención clínica y de tratamiento del gobierno del DF. Finalmente, se desarrollarán estudios clínicos pilotos con nuevas estrategias terapéuticas para controlar el curso progresivo de la enfermedad por VIH.

### **ACTIVIDADES ACTUALES**

Varios estudios se encuentran ya en marcha. La mayoría de ellos son originales. Algunos se han presentado a la junta de gobierno del INER. Todos los que han empezado, han sido evaluados y aprobados por los comités científico y de bioética de nuestro Instituto. Habrá formación de recursos humanos en cada uno de ellos, grados de licenciaturas (en medicina, biología, nutriología y química clínica), maestrías (ciencias médicas) y doctorados (ciencias biomédicas). Existen colaboraciones con otros Institutos Nacionales de Salud como el de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" y el de Perinatología, de Seguridad Social (ISSSTE e IMSS); instituciones estatales como COESIDA-Oaxaca, y organismos internacionales como la Universidad de California en San Francisco y Fogarty International Center (FIC, de los Institutos Nacionales de Salud de los EU). El INER, la Secretaría de Salud, CONACYT, FIC, la Fundación Miguel Alemán y nuestro propio servicio, han contribuido con el financiamiento económico de los proyectos. Próximamente, la iniciativa privada se sumará al apoyo económico.

## INFRAESTRUCTURA

### Laboratorio de bioseguridad nivel 3 (BS-3)

El laboratorio de investigación en VIH/SIDA de nivel 3 de bioseguridad, cuenta con temperatura y humedad constantes y presión negativa en relación con los espacios adyacentes. Permite el trabajo con cepas altamente patogénicas (citopáticas) de VIH y altamente virulentas de *Mycobacterium tuberculosis*, con la máxima protección para el personal de laboratorio. En este espacio, se realizan los siguientes estudios:

#### Estudios virológicos

1. Cultivo de VIH en sangre periférica (SP) y en tejidos linfoides (TL)
2. Carga viral en células mononucleares periféricas (CMP) y del tejido linfoide (CMTL)\*
3. Fenotipo biológico viral
4. Reservorio de VIH latente (DNA proviral integrado en células T CD4+ de memoria en reposo) en SP y TL
5. Infección de células para estudios *in vitro*
6. Manipulación de líquidos y tejidos (SP y TL) infectados por VIH y *Mycobacterium tuberculosis*

#### Estudios inmunológicos

1. Inmunofenotipo de las células T (por ejemplo CD4+/CD8+, número y porcentaje, marcadores de activación)
2. Ensayo agudo (CAF) para evaluar la capacidad de las cT CD8+ de inhibir la replicación de VIH
3. Ensayo endógeno: Determina el grado de la participación de las quimiocinas beta (MIP-1 alfa, MIP-1 beta y RANTES) en la supresión de la replicación viral
4. Ensayo de proliferación de cT CD4+ específicas anti-VIH

### Laboratorios de diagnóstico y de inmunogenética y biología molecular

Son laboratorios de nivel 2 de bioseguridad, ahí se realizan los siguientes estudios:

1. Extracción de DNA y estudios de HLA de los pacientes de nuestra cohorte
2. Determinación de la carga viral de VIH libre en plasma (RT-PCR, con límite de detección de 50 copias de RNA-HIV /mL plasma)
3. Determinación de la replicación de VIH: detección de antígeno p24 viral en muestras de plasma y sobrenadantes (estudios de diagnóstico y de investigación)

### Citometría de flujo (FacScan y, próximamente, FacsCalibur)

Se realizan los siguientes estudios:

1. Determinación de las subpoblaciones de células T CD4+ y CD8+ en todos los pacientes infectados por VIH del INER (estudios diagnósticos de inmunodeficiencia) y al público en general
2. Inmunotipificación de fenotipos de linfocitos (estudios de investigación) en SP y TL

## IMPLICACIONES

### Clínicas

1. Integrar a los enfermos del INER a los programas de tratamiento antirretroviral de diversas instituciones y atraer a las empresas farmacéuticas para la realización de estudios clínicos, preferentemente de fase II y III, que impliquen el uso de fármacos anti-VIH para nuestros enfermos.
2. Disminuir la incidencia de enfermedades oportunistas, mejorar la calidad de vida e incrementar la tasa de supervivencia de los pacientes del INER
3. Contribuir a disminuir la tasa de mortalidad hospitalaria y extrahospitalaria por VIH/SIDA

### Sobre la historia natural de la enfermedad y patogénesis

1. Contribuirá en el conocimiento de los eventos genéticos e inmunológicos que controlan el curso de la enfermedad
2. Definirá con mayor precisión la relación dinámica entre el virus y el huésped, tanto en SP como en TL

### Sobre el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas

1. Determinará el grado de recuperación inmunológica con el tratamiento actual
2. Identificará el tiempo óptimo para el principio del tratamiento anti-VIH con los antirretrovirales disponibles en el presente
3. Podría identificar nuevos marcadores de éxito o falla del tratamiento
4. Podría definir nuevas estrategias de tratamiento para el control de la enfermedad

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. *AIDS epidemic update: December, 1999*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 1999.
2. World Health Organization. *AIDS epidemic update: December, 2000*. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2000.
3. Informe de CONASIDA, 2001.
4. Blatter M. *HIV incidence: more serious than we imagined*. Science 1998;280:1864.
5. Informe de labores, INER. 2000.
6. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection*. N Engl J Med 1998;26:338, (13):853-860.
7. Reyes-Terán G. *La patogénesis del SIDA*. En: Ponce de Léon S, Rangel F, editores. *El SIDA en México*. México: McGraw Hill-Interamericana, 2000: 39-114.
8. Barker E, Mackewicz CE, Reyes-Terán G, Sato A, Stranford SA, Fujimura SH, et al. *Virological and immunological features of long-term HIV infected individuals who have remained asymptomatic compared to those who have progressed to AIDS*. Blood 1998;92:3105-3114.