



EGUZKILORE

(Flor protectora contra las fuerzas negativas)

Cuaderno del Instituto Vasco de Criminología.
San Sebastián, N.º 5 - 1991.

- **Antonio Beristain.** "Presentación desde la dedicatoria" 7
- **Robert Cario.** "El estatuto del vigilante penitenciario en Francia" 13
- **Alfredo Espinet.** "La conducta agresiva" 29
- **Jean Charles Heraut.** "La persona en el universo institucional" 41
- **Tony Peters.** "El futuro de las medidas de corrección: estrategias" 57

Symposium: "Derecho Penal y Criminología: Drogas y Narcotráfico" (12th World Congress of Social Psychiatry, Washington) 67

- **Antonio Beristain.** "Nuevas relaciones entre la droga-narcotráfico y las éticas transnacionales" 69
- **José Luis de la Cuesta.** "Política legislativa de drogas de las Comunidades Autónomas en España" 89
- **Enrique Echeburúa.** "El problema de la dependencia a las sustancias adictivas: un enfoque psicosocial" 103
- **Esther Giménez-Salinas.** "Droga/Sida: nuevo objetivo en el punto de mira penitenciario" 117
- **M.ª Angeles Mtz. de Pancorbo.** "SIDA, el gran reto de un pequeño virus" 131
- **Francisco Muñoz Conde, Bella Aunió.** "Drogas y Derecho penal" 147

- IV Promoción de Criminólogos Vascos 159
- Memoria del IVAC-KREI 167
- **Indices de Eguzkilore:** año 1976 y años 1987-1991 . 199

EGUZKILORE

Número 5.
San Sebastián
Diciembre 1991
131 - 145

“SIDA”, EL GRAN RETO DE UN PEQUEÑO VIRUS

M.^a Angeles MARTINEZ DE PANCORBO

Profesora Titular de Biología Celular
Directora del Departamento de Biología Celular
y Ciencias Morfológicas
Facultad de Medicina y Odontología
Universidad del País Vasco

Resumen: Los primeros casos de SIDA se diagnosticaron en 1981, entre jóvenes homosexuales de los Estados Unidos. Pronto quedó claro que todas las víctimas de SIDA sufrían una merma de una serie específica de células del sistema inmune —las células T4— y que, como resultado de ello, caían víctimas de patógenos que podrían ser fácilmente controlados por un sistema inmunológico normal. Entre las infecciones oportunistas más frecuentes pueden citarse la producida por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis, criptosporidiosis crónica, infecciones fúngicas, criptococosis, histoplasmosis, citomegalovirus, *Legionella*, *Salmonella* y otras bacterias.

Laburpena: IHESaren lehenengo jazoerak Estatu Batuetako homosexual gazteen artean 1981.go urtean igarri egin ziren. Berehala agerian egon zen IHESaren biktima guztiek lokabe sistemaren zelulen lerma bat izaten zutela —hain zuzen T4 zelularena— eta, honen emaitzaz, haiek, lokabe sistema normal batez erraz kontrolatuta izan zitezkeen patogenoen biktimak izaten ziren. Maiz agertzen diren kutsapenen artean honako hauetaz sortutakoak aipa daitezke: *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosi, kriptosporidiosi, kutsapen funjikoak, kriptokokosi, histoplasmosi, zitomegalobirus, *Legionella*, *Salmonella*, eta beste baktería batzuk.

Résumé: Les premiers cas du SIDA se sont diagnostiqués à l'année 1981, parmi des jeunes hommes homosexuels des Etats-Unis. Rapidement on a constaté que toutes les victimes du SIDA souffraient une diminution d'une suite spécifique de cellules du système immunisé —les cellules T4— et que, comme résultat de cela, elles étaient victimes de pathogènes qui pourraient être facilement contrôlés par un système immunologique normal. Parmi les infections opportunistes les plus fréquentes on peut citer la produite par *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis, cryptosporidiosis chronique, infections fongiques, cryptococosis, histoplasmosis, citomegalovirus, *Legionella*, *Salmonella*, et d'autres bactéries.

Summary: The first cases of AIDS were diagnosed in 1981, among young homosexuals in the USA. Very quickly it became clear that all AIDS victims suffered from a loss of a specific series of cells of the immune system —the T4 cells— and that as a result of this they fell victims to pathogens which could be easily controlled by a normal immune system. The most frequent infections are among those caused by *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis, chronic cryptosporidiosis, fungi, cryptococosis, histoplasmosis, cytomegalovirus, *Legionella*, *Salmonella* and other bacteria.

Palabras Clave: SIDA, terapia, epidemiología, vacunas, víctimas, virus.

Hitzik Garrantzizkoenak: IHESa, sendabide, izurritzko, txertoak, biktimak, birus.

Mots Clef: Sida, thérapie, épidémiologie, vaccins, victimes, virus.

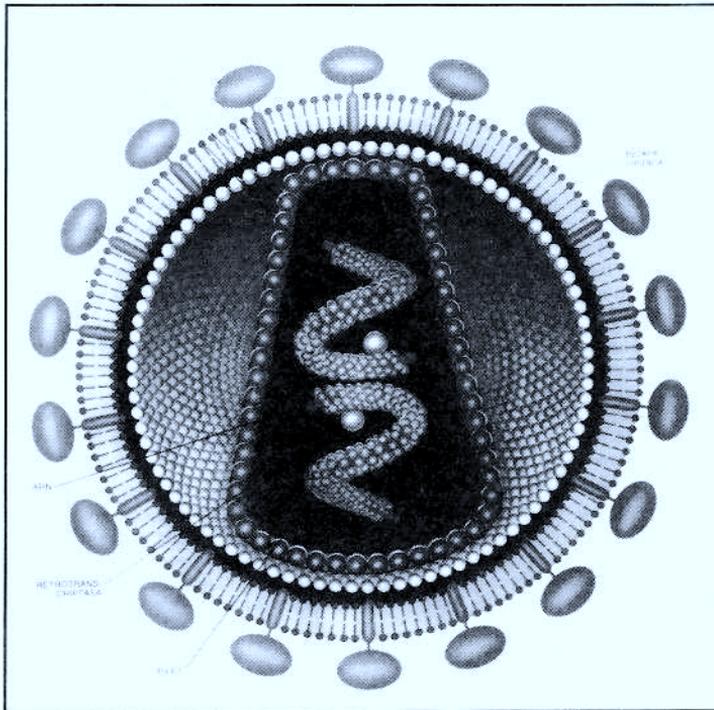
Key Words: AIDS, therapy, epidemiology, vaccines, victims, virus.

SUMARIO

- DESCUBRIMIENTO DEL VIRUS DEL SIDA
- ORIGEN DEL VIRUS (HIV)
- TRANSMISION DEL VIRUS
- INFECCION: CUADRO CELULAR Y CLINICO
- TERAPIAS DEL SIDA
- VACUNAS DEL SIDA
- EPIDEMIOLOGIA DEL SIDA EN ESPAÑA
- BIBLIOGRAFIA

DESCUBRIMIENTO DEL VIRUS DEL SIDA

Los primeros casos de SIDA se diagnosticaron en 1981, entre jóvenes homosexuales de los Estados Unidos. A pesar de la envoltura de misterio que rodeaba al síndrome, pronto quedó claro que todas sus víctimas sufrían una merma de una



Estructura del virus HIV en sección transversal (R. Gallo y L. Montaigner, Investigación y Ciencia, Diciembre n.º 147, 1988).

serie específica de células T —las células T4— y que, como resultado de ello caían víctimas de patógenos que podrían ser fácilmente controlados por un sistema inmunológico normal. Aparecieron muchas hipótesis para tratar de explicar el problema del SIDA; se habló de una crisis del sistema inmune de la víctima ante la repetida exposición a infecciones o incluso al esperma, durante las prácticas homosexuales. Parecía mas plausible, sin embargo, explicar el nuevo síndrome por la aparición de un nuevo agente infeccioso.

El Dr. Robert Gallo, del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos, pensó que el agente verosímil era un retrovirus, porque se había demostrado ya que el agente patógeno del SIDA podía transmitirse por cohabitación sexual y a través de la sangre, de la misma manera que otros retrovirus conocidos, tales como HTLV-I.

El equipo del Dr. Luc Montaigner, en París, aisló de los nódulos linfáticos de un joven homosexual un retrovirus que inicialmente recibió el nombre de LAV (Lymphadenopathy Associated Virus). Sin embargo, el virus resultaba difícil de detectar, incluso en pacientes con SIDA, y por ello no se tenía la seguridad de que fuera el agente patógeno causante de la enfermedad. El Dr. Gallo y su equipo consiguieron cultivar el virus en grandes cantidades y estudiarlo para obtener los reactivos contra el mismo que permitiesen detectarlo con fiabilidad; cuando se utilizaron estos reactivos, en 1983, contra 48 muestras de pacientes de SIDA y personas pertenecientes a grupos de riesgo se observó que todas ellas correspondían al mismo tipo de virus que fue llamado por la parte americana HTLV-III. El origen del SIDA había quedado establecido. Los virus LAV y HTLV-III eran los mismos, para evitar confusiones una comisión internacional propuso el nombre de HIV (Human Immunodeficiency Virus).

ORIGEN DEL VIRUS DEL SIDA (HIV)

Tras haber identificado el virus del SIDA, se emprendió la búsqueda de un virus en simios que pudiera ser el origen del virus del SIDA. Pronto se hallaron anticuerpos contra HIV en un grupo de macacos asiáticos (*Macaca ssp.*) estabulados en el centro de primates de Nueva Inglaterra. Paralelamente, veterinarios patólogos de algunos centros de primates de Estados Unidos señalaron la aparición en monos de brotes epidémicos de una enfermedad parecida al SIDA. Esta enfermedad se manifestó sólo en macacos asiáticos de los cuales se aisló y caracterizó el virus responsable de la infección, que hoy se conoce como virus de la inmunodeficiencia símica (SIV). El principal parecido entre los virus HIV y SIV se produce frente a la principal proteína de la nucleocápside del virus SIV, pero el parecido era escaso entre las proteínas de la envoltura.

El parentesco de las secuencias de nucleótidos SIV y de HIV, que constituye el genoma de los virus es del orden del 50%. Del mismo modo que en los humanos infectados por HIV, en los macacos infectados por SIV se registraba un descenso de los linfocitos T4, con la subsiguiente aparición de inmunodeficiencia. Los animales morían a consecuencia de infecciones oportunistas muy similares a las que se dan en el SIDA.

Surgió la pregunta sobre si la distribución geográfica del virus símico podría ofrecer indicios razonables sobre el origen del virus del SIDA. Los estudios seroepidemiológicos de macacos silvestres y cautivos no revelaron la presencia de SIV o de agentes del tipo HIV. Resultaba, pues, verosímil que los macacos del centro de investigación de primates se hubieran visto expuestos al SIV encontrándose en cautividad.

¿Quién era entonces el hospedador natural del virus SIV? y ¿qué relación guardaban los virus de los primates con la aparición del HIV en las poblaciones humanas? En 1985, inquietantes informes sobre África central señalaban un elevado nivel de infección por HIV y SIDA, al menos en algunos centros urbanos. Eran tales los índices de infección, que muchos especialistas consideraron que la epidemia centroafricana de SIDA debía ser anterior a la aparición de la enfermedad en el resto del planeta. Teniendo en cuenta la posible correlación entre altos niveles de HIV en humanos y SIV en monos se procedió al estudio de los primates africanos representativos: chimpancés (*Pan troglodytes*) en libertad y en cautividad, monos verdes africanos (*Cercopithecus aethiops*), babuinos (*Papio spp.*) y mono patas (*Erythrocebus patas*). No se halló rastro de infección por SIV en chimpancé, babuino y mono patas, sin embargo, mas del 50% de la población libre del mono verde africano presentaba señales claras de infección por un virus SIV. Sin embargo, el mono verde no muestra señales de inmunodeficiencia o SIDA. Se ignora la razón de que el SIV sea endémico en las poblaciones libres de mono verde africano y no les afecte, mientras que las poblaciones de macacos asiáticos que lo portan en cautividad se encuentran afectados. Las especies africanas infectadas deben haber adquirido mecanismos que impidan desarrollar la enfermedad a este agente patógeno potencialmente letal, o quizá algunas cepas del SIV hayan evolucionado hacia una coexistencia con sus monos hospedadores.

No cabe duda de que el SIV es el virus animal mas afín al HIV. Con todo, su parentesco es sólo del 50%, demasiado pobre para considerar que el SIV fuese un precursor inmediato del HIV, y parecía probable la existencia de un virus intermedio entre ambos. Se realizó un estudio de la población humana de alto riesgo en las diversas regiones de África (principalmente prostitutas, ya que los grupos de homosexuales, drogadictos que se inoculan por vía intravenosa y hemofílicos son escasos en África o cuesta identificarlos) donde se habían localizado monos infectados por SIV. Las muestras se analizaron para detectar la presencia de anticuerpos contra SIV y HIV. Sorprendentemente, los sueros de África occidental reaccionaban mejor contra SIV que contra HIV, por el contrario los sueros positivos HIV de África central y Estados Unidos reaccionaban débilmente frente a los antígenos de las envolturas del SIV. Todo ello sugería que las poblaciones del África occidental estaban infectadas con un retrovirus distinto del que infectaba las poblaciones de África central, Estados Unidos y Europa, y que el virus de África occidental era mas afín al SIV que al HIV. En 1985, el Dr. Montaigner aisló este nuevo virus causante de SIDA en un enfermo procedente de África occidental, el nuevo virus fue llamado HIV-2.

En términos evolutivos el nuevo virus guarda relación con el HIV-1 responsable de la principal epidemia de SIDA. El HIV-2 se encuentra principalmente en la

parte occidental de Africa, mientras que HIV - 1 se concentra en Africa central y otras regiones del mundo. El descubrimiento del HIV - 2 sugiere que pueden existir nuevos HIV, completándose así un espectro de patógenos afines. En la actualidad, el virus del SIDA humano procedente de Africa Central se le denomina HIV - 1 y al virus humano de Africa occidental HIV - 2.

Al examinar el material genético de los dos virus, destacó su parecido, por todo ello, se infirió, que cuando menos, los virus del hombre y de los primates compartían raíces evolutivas y que, podía haberse producido una infección interespecífica: monos infectados con el SIV habrían transmitido el virus a humanos y viceversa. Se ignora como infectaron a sus respectivos hospedadores esos virus emparentados.

TRANSMISION DEL VIRUS

Las vías de transmisión son aquellas por las cuales, si se pone en contacto la fuente de infección con una persona susceptible puede producirse la infección (sexual, sanguínea o perinatal). Un factor fundamental para el entendimiento de la difusión es la observación de la facilidad con la que se propaga el virus desde la fuente.

En la difusión epidemiológica de la enfermedad intervienen de manera destacada: la naturaleza de la vía de transmisión, la dosis del virus y otros factores. La probabilidad de transmisión heterosexual es del 0,1 - 0,2; la probabilidad de transmisión homosexual es más difícil de evaluar. En general puede decirse que la concentración de linfocitos T4 y macrófagos en el fluido seminal intervienen también en la transmisión del SIDA aumentando la posibilidad de la transmisión cuando los procesos inflamatorios aumentan su concentración. Se ha comprobado que enfermos de SIDA en fase avanzada transmiten mejor la infección que los asintomáticos, y en segundo lugar, que el comienzo de la infección en un sujeto es un momento decisivo para su transmisión eficaz a otro. La infección perinatal también es crucial, se ha demostrado que la posibilidad del niño de nacer con infección es del 30 - 50% si la madre está infectada.

La susceptibilidad de las personas a sufrir el SIDA es una condición complementaria. La transmisión es más probable en prácticas de riesgo, tales como ciertas prácticas homosexuales y uso de drogas por vía intravenosa cuando se comparten agujas y jeringas, peligros que crecen con la frecuencia y el número de individuos con los que se practica. La inyección de droga por vía intravenosa constituye hoy la fuente principal de transmisión del virus en hombres y mujeres heterosexuales. Asimismo, los materiales no estériles que penetran en la piel, tal como ocurre en los tatuajes o taladros para pendientes, o bien los útiles odontológicos sin los cuidados necesarios de esterilidad y diversos útiles de aseo son elementos transmisores de virus.

El personal médico y sanitario de los hospitales se halla también expuesto, sobre todo por la posibilidad de pinchazos ocasionados por jeringas y agujas u otras prácticas sanitarias.

Ha habido también una gran inquietud ante la posibilidad de que, en circunstancias extrañas, se den nuevas vías de transmisión: una relación fugaz con perso-

nas infectadas por el virus o las picaduras de los insectos constituidos en vectores. HIV también se encuentra en la saliva de los contagiados, pero la concentración del virus es mucho menor que en la sangre. En un estudio realizado por el Control Disease Center, de Atlanta, ni uno solo de los 48 trabajadores de los servicios de sanidad resultaron infectados después de exponer la piel o las membranas mucosas a la saliva de las personas infectadas por HIV. Para evaluar el riesgo que supone la transmisión vírica mediante cualquier contacto casual, se han realizado diversos estudios (que abarcan varios años), con las familias de los adultos y niños infectados. A pesar de haber convivido bajo el mismo techo miles de días en contacto directo con individuos infectados, ni un miembro de las más de 400 familias examinadas contrajeron el SIDA, salvo los compañeros sexuales de los individuos infectados y los niños nacidos de madres afectadas. En estos estudios, el riesgo de transmisión en la vida y quehacer doméstico resultaba nulo; cabe, pues, afirmar qué será extremadamente bajo incluso en hogares de familia numerosa. El riesgo potencial de transmisión en otros ámbitos sociales, así la escuela o la oficina, es probablemente menor que en casa.

INFECCION: CUADRO CELULAR Y CLINICO

La definición de caso de SIDA por parte del Centro para el Control de las Enfermedades de Atlanta (CDC) es la siguiente: "Presencia de una enfermedad diagnosticada de forma fiable, indicativa, al menos moderadamente, de un déficit de la inmunidad subyacente, con ausencia de ninguna causa de inmunodeficiencia o disminución de la resistencia que esté asociada con la presentación de dicha enfermedad". Esta definición ha sido aceptada por la OMS y la mayoría de las naciones. Se admiten como enfermedades indicativas de SIDA, en el caso de existir infección comprobada por el laboratorio, la encefalopatía o demencia producida por el virus y la encefalitis subaguda. Se acepta la enfermedad producida por *Mycobacterium tuberculosis* generalizada o que afecte, al menos, un área extrapulmonar, así como el síndrome de extrema delgadez o caquéctico, caracterizado por la pérdida de peso involuntaria de más del 10% del peso base, acompañado de diarrea crónica o debilidad crónica y fiebre en ausencia de enfermedad o trastorno concurrente que los pueda explicar. En los niños se aceptan las infecciones bacterianas severas, múltiples o recurrentes y la neumonía intersticial linfoide o hiperplasia linfoide pulmonar.

El virus HIV desencadena un trastorno progresivo y predecible de la función inmune; el SIDA constituye sólo la manifestación terminal del proceso.

El virus se comporta de forma diferente en función de la clase de célula hospedadora y del nivel de actividad de ésta. En las células T puede permanecer en estado latente indefinidamente, inseparable de la célula y a resguardo del sistema inmunitario de la víctima; cuando se estimulan las células, el virus puede destruirlas liberando nuevas partículas. En otras células, piénsese en los macrófagos del sistema inmunitario o en sus precursores, los monocitos, el virus crece lenta, pero continuamente, respetando la integridad de la célula, aunque alterando probablemente sus funciones.

Desde hace mucho tiempo se sabe que la disminución o caída de una serie específica de células blancas de la sangre, los llamados linfocitos T4, es la causa de la disfunción inmunitaria. Las funciones de las células T4, también llamadas T coadyuvantes, son reconocer a los marcadores y antígenos extraños de células infectadas y activar a otras células blancas, los linfocitos B. Una vez activadas, las células B se multiplican y bloquean o provocan la destrucción de las células infectadas por agentes extraños. Las células T4 coordinan también la función de otras células del sistema inmune, tales como los linfocitos T8 (citóxicos), o los leucocitos llamados células natural killer (células asesinas naturales). Las células T4 influyen también en la actividad de otro grupo de células: los monocitos y macrófagos, una suerte de basureros móviles que engullen a las células infectadas y las partículas extrañas. Una vez activados, monocitos y macrófagos secretan varias citoquinas; éstas son unas proteínas pequeñas y muy potentes que modulan la actividad de células diversas, entre ellas las células T y B.

La pérdida de células T4, perjudica seriamente la capacidad del cuerpo humano en su lucha contra la mayoría de los invasores, ejerciendo un efecto particularmente negativo sobre los mecanismos de defensa contra los virus, los hongos, los parásitos y ciertas bacterias, entre ellas las micobacterias (en cuyo grupo se inscribe la bacteria responsable de la tuberculosis). Otros organismos, incluidos muchos tipos de bacterias, suelen ser destruidos sin la intervención de las células T, por tanto, las infecciones bacterianas son una amenaza inicialmente menos importante para las personas con las células T4 mermadas.

Los primeros estudios sobre la destrucción de las células T4 demostraron que, bajo ciertas condiciones, el HIV puede multiplicarse prodigiosamente en las células T4 y matarlas. Se descubrió que la replicación del virus y la muerte de las células aumentaba cuando las células T4 infectadas se activaban, por ejemplo cuando intervenían en una respuesta inmune al propio HIV o contra otros virus presentes en las células. De ese modo, el mismo proceso que debería combatir el HIV —la respuesta inmunitaria— ejercía el efecto contrario de fomentar la proliferación vírica.

Las investigaciones posteriores revelaron una aparente paradoja: la replicación del HIV podía demostrarse sólo en una pequeña fracción de células T4 de los infectados por dicho virus, pero no podía explicar la grave inmunodeficiencia que acompaña al SIDA. Uno de los mecanismos que explicaría la destrucción masiva de células T4 es la formación de sincitios, estructuras macizas integradas por la unión de muchas células. Se producen los sincitios porque las células T4 infectadas exponen en su superficie algunas de las proteínas que fabrican con las instrucciones del virus, en concreto la proteína vírica gp120. Esta proteína es reconocida por los receptores CD4 de los linfocitos T4, infectados o no, de manera que se unen a la célula infectada muchas células T4 sanas formando el sincitio. El conjunto sincitial no es funcional y muere, de manera que la célula infectada original se destruye, pero también mueren docenas o cientos de células sin infectar. Además, la proteína gp120 vírica libre puede circular por sangre y linfa, y unirse al receptor CD4 de nuevas células T4 haciéndolas susceptibles al ataque por el sistema inmunitario.

Resulta innegable que la disminución progresiva de células T4 desemboca en una alteración general de la actividad del sistema inmunitario y constituye el factor principal que determina la evolución clínica del paciente. Entre otros indicadores se incluye el inicio de la linfadenopatía crónica, o crecimiento de los ganglios linfáticos. Cuando se detecta la infección vírica, en las pruebas de rutina, el número de células T4 suele estar próximo al nivel normal, es decir, unas 800 células por milímetro cúbico de sangre, la detección de las primeras anomalías en las pruebas cutáneas coincide con un descenso que cae por debajo de las 400.

Para la mayoría de los enfermos, el primer signo de que el sistema inmunitario no funciona correctamente es el aumento persistente del tamaño de los ganglios linfáticos. La presencia continua del virus sobreestimula a las células B, que abundan en los ganglios linfáticos, y las mantiene en un estadio de activación crónica. Como resultado de ello sintetizan gran cantidad de anticuerpos que combaten infecciones presentes o recurrencias de infecciones ya pasadas. Pero tal hiperactividad no suele ser beneficiosa. La activación de grandes cantidades de células B disminuye el número de células que podrían diferenciarse para producir anticuerpos en respuesta a nuevos agentes patógenos o a la inoculación de vacunas.

Algún tiempo después aparece el primer síntoma manifiesto del fracaso de la inmunidad celular: el desarrollo de muget, una infección por hongos de la mucosa de la lengua o de la cavidad oral. En estos momentos los enfermos tienen menos de 200 células T4 por mm^3 de sangre. Además de muget los enfermos suelen desarrollar infecciones víricas o fúngicas en mucosas y piel, excepcionalmente graves o persistentes, debidas por ejemplo a herpes simple o *Candida albicans*. Aunque estas infecciones suelen ser las más frecuentes, está demostrado que cualquier patógeno vírico o fúngico de la piel o las mucosas puede causar infecciones igualmente graves en este estado de deficiencia inmunitaria. Más tarde, conforme sigue disminuyendo el número de células T4, la enfermedad se va perfilando con mayor nitidez, primero en forma de infecciones crónicas de la piel y de las mucosas y, más adelante, como infecciones sistémicas generalizadas. A lo largo de la infección vírica, los enfermos pueden desarrollar también cánceres y alteraciones del sistema nervioso central. El SIDA ha sido definido por infecciones oportunistas. La mayoría de los enfermos llegan a este peldaño con un recuento de células T4 de 100 o menos, gran parte de ellos morirán en el plazo de dos años.

Algunas de las infecciones oportunistas que aparecen en los enfermos están en relación con la presencia del agente patógeno en el área geográfica y no aparecen en otras regiones cuyos patógenos endémicos son diferentes, por ejemplo, pueden desarrollarse y resultar especialmente graves multitud de enfermedades muy conocidas, como la tuberculosis. Entre las infecciones oportunistas más frecuentes pueden citarse la producida por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis (que suele afectar al cerebro y puede causar ataques y coma), criptosporidiosis crónica (que afecta al tracto intestinal, causando diarrea crónica), infecciones fúngicas, criptococosis (causa frecuente de meningitis, aunque también afecta al hígado, huesos, piel y otros tejidos), e histoplasmosis (que suele producir una neumonía autolimitada en sujetos con el sistema inmunitario intacto, si bien origina una infección diseminada que afecta al hígado, médula ósea y otros tejidos en los enfermos infectados por HIV

y que suele ser causa de fiebres crónicas). El citomegalovirus provoca una infección que puede manifestarse en forma de neumonía, encefalitis, ceguera o inflamación del tracto intestinal. *Legionella*, *Salmonella* y otras bacterias provocan también serios problemas en los últimos estadios. En los últimos años han aparecido ciertos fármacos que controlan, si no evitan, la neumonía debida a *Pneumocystis carinii* y algunos tratamientos del citomegalovirus, meningitis criptocócica, herpes simple, histoplasmosis e infecciones bacterianas.

Las condiciones que se manifiestan tardíamente en el curso de la enfermedad son consecuencia de la inmunodeficiencia, mientras que los síntomas que se manifiestan antes tendrían causas distintas. Entre las manifestaciones neurológicas precoces pueden citarse ciertas alteraciones sutiles de la función cognitiva: por ejemplo de la memoria o del juicio. El daño cerebral podría resultar de enfermedades transmisibles por las mismas vías que el HIV, como la sífilis, y que coexisten frecuentemente con el virus. Por otro lado, el virus de la inmunodeficiencia puede producir daños por sí solo, replicándose en las células cerebrales o induciendo la secreción de moléculas neurotóxicas. En los estadios terminales de la infección, muchos pacientes sufren el complejo demencial del SIDA: un síndrome caracterizado por la pérdida gradual de precisión en el pensamiento y en los movimientos, no siendo algunos capaces de caminar ni de comunicarse con acierto.

Los cánceres asociados con el HIV resultan desconcertantes. El sarcoma de Kaposi causa tumores en la piel y en el revestimiento de órganos internos. Se han postulado como posible causa del sarcoma de Kaposi los cambios inducidos por el virus en las cantidades o tipos de moléculas producidas por las células del sistema inmune infectadas. Estos cambios podrían darse muy pronto y ello explicaría por qué el sarcoma de Kaposi aparece en un momento bastante precoz de la infección vírica.

Algunos linfomas pueden también desarrollarse muy pronto, lo que tendería a confirmar la hipótesis según la cual la hiperactividad de las células B intervendría en su desarrollo. Los linfomas que aparecen más tarde podrían deberse a infecciones por virus causantes de cáncer que se instauran en el curso de la inmunodeficiencia.

Las personas infectadas por HIV siguen una evolución casi idéntica. Queda hoy descartada la hipótesis que sostiene que las variaciones del virus, o que las características individuales de los pacientes constituyen los principales factores determinantes del curso de la enfermedad. Mientras no se disponga de una solución contra el virus HIV, la mayoría de las personas (si no todas) que estén infectadas por el virus llegarán, con el tiempo, a los estadios terminales.

El parsimonioso avance de la enfermedad parece deberse a que el sistema inmune controla la replicación vírica durante algún tiempo, pero que el virus, muy resistente, poco a poco va ganando terreno. Se llega por último a un umbral en que la disminución de células T4 adquiere una magnitud tal que el sistema inmunitario ya no puede funcionar con la eficacia necesaria para controlar la infección. La proliferación vírica aumenta, así como la toxicidad del virus.

La presencia de más virus en el organismo significa mayor infectividad. La creciente depleción de células T4 aumenta la probabilidad de que la persona infectada transmita la enfermedad. Los enfermos pueden ser también altamente infecciosos en los primeros momentos de la infección, antes de que el sistema inmunitario entre en acción de manera eficaz, y en particular antes de que se detecten anticuerpos en sangre.

TERAPIAS DEL SIDA

Muchos investigadores manifestaron inicialmente sus dudas de que, algún día se descubriese un fármaco capaz de atacar eficazmente al virus. Los retrovirus del tipo HIV constituyen un blanco particularmente esquivo: estos virus se integran en el genoma de las células. Una vez allí permanecen en estado latente y al abrigo de cualquier posible detección durante largos períodos de tiempo. Además el virus puede infectar a las células del sistema nervioso central, bajo el amparo protector de la barrera hematoencefálica, estructura ésta que muchos fármacos no pueden atravesar.

Sin embargo, una sustancia, la 3'-azido-2',3' didesoxitimidina o azidotimidina (AZT), también conocida como zidovudina, ha demostrado ya prolongar la vida de ciertos pacientes de SIDA así como mejorar su calidad de vida. AZT pertenece a los compuestos del tipo didesoxinucleósidos, que inhiben la acción del enzima vírico transcriptasa inversa y por lo tanto inhiben la replicación del virus. A pesar de su efecto positivo, la AZT no constituye la solución definitiva del problema. El fármaco puede ser tóxico, en particular para la médula ósea; ocurre así que los enfermos tratados con la AZT suelen padecer anemia (disminución de los glóbulos rojos) asociada en algunos casos con una merma de glóbulos blancos y plaquetas. Este efecto colateral limita a menudo la cantidad de la AZT que puede administrarse, sobre todo en los casos de SIDA bien establecidos. Su acción contra la médula ósea constituye una razón de peso contra el uso del fármaco.

Para decidir si otros didesoxinucleósidos son o no más beneficiosos que la AZT es necesario ensayarlos en los pacientes. El compuesto 2',3'-didesoxicidina (ddC) ha demostrado que reduce ostensiblemente la replicación del virus HIV e induce a la vez una mejora de la función inmunológica. Sin embargo, los pacientes que tomaron de forma continuada altas dosis de ddC durante un período comprendido entre 8 y 12 semanas presentaron neuropatía periférica dolorosa (una alteración de los nervios sensitivos y motores), que se manifestaba principalmente en los pies. Esta neuropatía se atenuaba poco a poco, siempre que los pacientes suprimiesen el tratamiento. Para paliar este problema se optó por la administración alterna de AZT y ddC. Los resultados provisionales demuestran que hay enfermos que toleran esta terapia, durante más de un año, sin presentar neuropatías ni dañar la médula ósea.

Otro didesoxinucleósido, el ddA y su metabolito ddI inhiben el desarrollo del virus en cultivo y presentan la ventaja de resultar menos tóxico que la AZT y ddC en cultivos de células T4. Abundando en esto, conforme se vayan desarrollando nuevos agentes farmacológicos será posible desarrollar terapias combinadas para lograr así mejores resultados que si se empleara uno sólo. En este aspecto, se ha

demostrado ya que los distintos fármacos, incluidos aciclovir (un fármaco anti-herpes), amplígino, interferón alfa y sulfato de dextrano, poseen juntos un efecto que no es la mera adición de los efectos de los componentes cuando se los ensaya *in vitro* con AZT.

VACUNAS DEL SIDA

La mejor manera de combatir una enfermedad es evitarla. La vacunación constituye la forma más sencilla, inocua y eficaz de prevención. En la vacunación se cifran las mayores esperanzas de superar la crisis del SIDA.

Como ocurre en otros tipos víricos, muy pocos, los retrovirus insertan sus genes en los genes de las células donde se alojan y establecen, de esta manera, una infección permanente. Debido a su naturaleza de lentivirus, las células pueden albergar al virus "aletargado" y no producir viriones. Esas células resultarían invisibles al sistema inmunitario, porque sobre su superficie no aparecería ningún antígeno del virus. Por esta razón, aunque la vacuna tuviera capacidad de estimular al sistema inmunitario para que impidiera la enfermedad, no podría erradicar la infección retroviral.

Desgraciadamente, los problemas en torno a la vacunación contra el HIV no se limitan a los que conlleva su condición de retrovirus. El HIV presenta características propias que lo convierten en un adversario muy singular. Tal vez, el principal problema que plantea el virus sea su propensión a mutar. La tendencia se agrava en el gen que determina la proteína de la cubierta, gp120. Esta proteína sería un buen blanco del sistema inmune porque se manifiesta en la cubierta del virus y en la superficie de las células infectadas. Se presume que el virus confunde al sistema inmunitario porque cambia sin cesar la secuencia de los aminoácidos que constituyen esa proteína más extensa.

Además el virus presenta otra característica que se ha denominado "caballo de Troya". Consiste en que los viriones se rodean de vesículas de membrana celular, sin que ninguna proteína vírica los delate en la superficie de la célula, por tanto el sistema inmunitario no puede detectar la infección ni atacarla. Cuando el virus adopta esta estrategia el sistema inmune no consigue vislumbrarlo, y puede pasar de una célula a otra del mismo individuo o de individuos distintos sin ser detectado.

Aunque no se ha obtenido ninguna vacuna satisfactoria contra los retrovirus, se han planeado varias estrategias encaminadas a tal fin. Por un lado, se trata de descubrir qué parte del HIV desencadena la respuesta inmunitaria natural más potente y amplificarla lo suficiente para vencer al virus. En este aspecto, la mayoría de los estudios se centran sobre la proteína de la cubierta gp120. Podría pensarse que el sitio (CD4) donde la célula T4 se une a gp120 constituye el inmunógeno ideal. Sin embargo, el proceso que sigue el sistema inmunitario parece muy complejo y exige una larga exposición al virus: los infectados por HIV no empiezan a fabricar anticuerpos hasta un año después de la invasión vírica. En cambio, el sistema inmunitario reconoce rápidamente una región inmunodominante de gp120, sin embargo, es una de las regiones que muestran mayor variabilidad. Podría vencerse

esa variabilidad con una vacuna que anticipase todas las formas mutadas. Se está trabajando en dos formas de presentación, al menos, para asegurar que el sistema inmunitario no eludirá el antígeno de la envoltura. Una: la subunidad podría formar complejo con un adyuvante, p.e. el alumbre; dos: el gen para la subunidad podría insertarse en un virus atenuado que presentase después la proteína HIV en su propia envoltura. Se han fabricado dos tipos de vacunas de esta clase, una en relación con la proteína gp160, precursora de gp120, y otra con una parte de la proteína p17 que tapiza el interior de la envoltura de HIV, pero que también queda expuesta al ataque inmunitario durante la degradación que tiene lugar en los macrófagos y células infectadas.

Otra estrategia consiste en fabricar anticuerpos que mimetizan al receptor CD4 que compiten muy bien con el receptor a la hora de unirse al patógeno. Se ha comprobado que efectivamente, los CD4 fabricados por ingeniería genética inhiben *in vitro* la infección por HIV.

Se ha fabricado, asimismo, una vacuna experimental a partir de HIV muerto. Ante los riesgos que entraña la inoculación de viriones enteros, la vacuna sólo servirá en personas que ya hayan sufrido la infección.

Un problema adicional es la ausencia de modelos animales que sean susceptibles de la infección por HIV y posterior desarrollo del SIDA, lo cual permitiría un ensayo de las vacunas en animales. Se conoce que los macacos son susceptibles al HIV-2, y otros animales, tales como los conejos, después de infectados por HIV también muestran ciertos signos de la enfermedad. Con todo, no hay modo de establecer un criterio sobre la eficacia de las vacunas del SIDA antes de inyectarlas en seres humanos, con el consiguiente problema de encontrar voluntarios que esto supone. Sin embargo, existen programas de colaboración entre científicos de todo el mundo, encuadrados en el grupo HIVAC (HIV-vacuna) y en "Grupos Cooperativos Nacionales de Desarrollo de la Vacuna" surgido a iniciativa del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos para coordinar la aportación del gobierno y la industria con los esfuerzos académicos.

EPIDEMIOLOGIA DEL SIDA EN ESPAÑA

La tasa de afectados más alta de Europa se registra en Suiza, 66,5 por millón de habitantes, seguida por Francia 65,3 y Dinamarca 51,4. España cuenta con 38 casos por millón de habitantes.

En España, la mayoría de los casos corresponden a drogadictos que se inyectan por vía intravenosa (ADVP), seguido por el grupo de los homosexuales masculinos, pacientes que han recibido hemoderivados, madres con factor de riesgo, es decir ADVP o compañeras sexuales de personas infectadas y receptores de transfusiones sanguíneas.

Los grupos de edad se distribuyen de forma variable, así mientras los homosexuales oscilan entre 20 y 60 años, con predominio en el intervalo central, de los 30 a los 39 años, y los receptores de hemoderivados se sitúan en las edades centra-

les de la vida, los ADVP se registran masivamente en el decenio de los veinte, así como los ADVP-homosexuales, que también son mayoritarios a esas edades.

El 78% de los pacientes de SIDA presentan enfermedades oportunistas, mientras que sólo el 6% manifiesta sarcoma de Kaposi, un porcentaje similar al de tuberculosis pulmonar, apareciendo los linfomas, síndrome caquéctico, encefalopatía aguda y neumonía intersticial en porcentajes mucho menores.

Llama la atención el elevado porcentaje de casos de drogadictos por vía intravenosa registrado en España (57,5%) en comparación con el producido en otros países europeos: 9% en la República Federal Alemana, 12% Francia, 5% Portugal, aunque Italia cuenta con un elevadísimo porcentaje, 62%.

La distribución geográfica dentro del estado varía notablemente de una comunidad autónoma a otra. Se concentra en grandes ciudades (Comunidad Autónoma de Madrid y de Cataluña), focos importantes de turismo (archipiélago Balear) o el País Vasco, con un predominio claro de enfermos con antecedentes de drogadicción (el 76% de los afectados).

El predominio de la incidencia de ADVP en el ámbito de la drogadicción sobre la homosexualidad constituye un fenómeno casi general en España; la razón entre porcentajes de uno y otro grupo afectado (ADVP/homosexual) nos aporta una descripción más ajustada de la importancia relativa de los mismos, encontrando que en Canarias, Baleares, Extremadura, Cataluña y Madrid son los entes autónomos en los que la proporción de ADVP afectados apenas triplica la de homosexuales con SIDA; en el resto del estado esa razón aumenta hasta convertirse en 16,5 en el País Vasco.

Para controlar la infección vírica y el SIDA es necesario educar y aconsejar a la gente para que su comportamiento evite la infección. Aconsejar a las personas infectadas por HIV significa no sólo enseñarles a ellos y a su pareja, sino ofrecerles también cuidados médicos, servicios sociales, y muy posiblemente, y lo que es todavía más difícil, tratamiento para salir del mundo de la droga. Dicho tratamiento, reforzado por la prevención del consumo, constituiría sin la menor duda un paso decisivo para impedir la transmisión vírica.

BIBLIOGRAFIA

- AGUILAR LIGORIT, E. y COLS. "Inmunoglobulinas séricas en adictos a drogas por vía parenteral", *Medicina Clínica* 89: 370-373 (1987).
- ANDERSON, R.M. and MAY, R.M. "Epidemiological parameters of HIV transmission", *Nature* 333: 514-519 (1988).
- BARIN, F. et AL. "Serologic evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of West Africa", *The Lancet* 2: 1.387-1.389 (1985).
- BARRE-SINOUSSE, F. et AL. "Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)", *Science* 220: 868-871 (1983).
- BOLOGNESI, D.P. "Natural Immunity to HIV and its possible relationship to vaccine strategies", *Microbiological Sciences* 5: 236-241 (1988).

- CACABELOS, R. "SIDA cerebral", *Jano* 862: 2.352-2.363 (1989).
- CLAVEL, F. et AL. "Isolation of a new human retrovirus from West African Patients with AIDS", *Science* 233: 343-346 (1986).
- Comentary. "The chronology of AIDS research", *Nature* 326: 435-436 (1987).
- DALGLEISH, A.G. et AL. "The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus", *Nature* 312: 763-767 (1984).
- ESSEX, M. y KANKI, P.J. "Origen del virus del SIDA", *Investigación y Ciencia*, diciembre: 32-40 (1988).
- FISCHL, M.A. et AL. "The efficacy of Azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS an AIDS-related complex: A double blind, placebo controlled trial", *The New England Journal of Medicine* 317: 185-191 (1987).
- GAFO, J. "Algunas reflexiones éticas sobre el problema del SIDA", *Jano* 861: 2.242-2.248 (1989).
- GALLO, R.C. "El primer retrovirus humano", *Investigación y Ciencia*, febrero (1987).
- GALLO, R.C. "El virus del SIDA", *Investigación y Ciencia*, marzo (1987).
- GALLO, R.C. y MONTAIGNER, L. "El SIDA en 1988", *Investigación y Ciencia*, diciembre: 10-19 (1988).
- GASPAR ALONSO-VEGA, G. y COLS. "Infecciones por *Salmonella* y síndrome de inmunodeficiencia adquirida", *Medicina Clínica* 89: 258-259 (1987).
- GLATT, A.E. et AL. "Treatment of infections associated with Human Immunodeficiency Virus", *The New England Journal of Medicine* 318: 1.439-1.448 (1988).
- GREY, H.M. y COLS. "Así reconocen las células T a los antígenos", *Investigación y Ciencia*, enero: 26-35 (1990).
- HASELTINE, W.A. y WONG-STAAAL, F. "Biología molecular del virus del SIDA", *Investigación y Ciencia*, diciembre: 22-31 (1988).
- KANKI, P.J. et AL. "Serologic identification and characterization of a Macaque T-lymphotropic retrovirus closely related to human HTLV-III", *Science* 288: 1.199-1.201 (1985).
- KANKI, P.J. et AL. "Isolation of T-lymphotropic retrovirus related to HTLV-III/LAV from wild-caught african green monkeys", *Science* 230: 951-954 (1985).
- KANKI, P.J. et AL. "Human T-lymphotropic virus type 4 and the human immunodeficiency virus in West Africa", *Science* 236: 827-831 (1987).
- LEVY, J.A. "Mysteries of HIV: challenges for therapy and prevention", *Nature* 333: 519-522 (1988).
- LOZANO, M. y COLS. "Coexistencia de más de una enfermedad en pacientes VIH positivo afectos de linfoma", *Medicina Clínica* 92: 319 (1989).
- MADDON, P.J. et AL. "The T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain", *Cell* 47: 333-348 (1986).
- MARLINK, R.G. et AL. "Clinical, hematologic and immunologic cross-sectional evaluation of individuals exposed to human immunodeficiency virus type-2 (HIV-2)", *AIDS Res. and Hum. Retroviruses* 4: 137-148 (1988).
- MATTHEWS, T.J. y BOLOGNESI, D.P. "Vacunas del SIDA", *Investigación y Ciencia*, diciembre: 112-120 (1988).
- MITSUYA, H. and BRODER, S. "Strategies for antiviral therapy in AIDS", *Nature* 325: 773-778 (1987).
- NAJERA, R. et AL. "AIDS-a global perspective. Human Immunodeficiency virus and related retrovirus", *The Western Journal of Medicine* 147: 702-708 (1987).

- NAJERA, R. "Avances en SIDA, VIH y retrovirus relacionados", *Tiempos Médicos*, anuario: 117 - 126 (1988).
- NAJERA, R. "Epidemiología del SIDA en España", *Investigación y Ciencia*, diciembre: 53-60 (1988).
- OLDSTONE, M.B.A. "Alteración vírica de las funciones celulares", *Investigación y Ciencia*, octubre: 28 - 35 (1989).
- PETERSON, A. and SEED, B. "Genetic analysis of monoclonal antibody and HIV binding sites on the human lymphocyte antigen CD4", *Cell* 54: 65-72 (1988).
- PRICE, R.W. et AL. "The brain in AIDS: Central nervous system HIV-I infection and AIDS dementia complex", *Science* 239: 586 - 592 (1988).
- REDFIELD, R.R. et AL. "The Walter-Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection", *The New England Journal of Medicine* 314: 131 - 132 (1986).
- REDFIELD, R.R. and BURKE, D.S. "Shadow on the land: HIV infection", *Viral Immunology* 1: 69 - 81 (1987).
- REDFIELD, R.R. y BURKE, D.S. "Infección por HIV: cuadro clínico", *Investigación y Ciencia*, diciembre: 82 - 91 (1988).
- SMITH, D.H. et AL. "Blocking of HIV-1 infectivity by a soluble secreted form of the CD4 antigen", *Science* 238: 1.704 - 1.707 (1987).
- SORIANO, V. "V. Conferencia Internacional sobre el SIDA", *Jano* 872: 646-648 (1989).
- TRIER, J.E. "Infecciones pulmonares en el SIDA", *Hospital Practice* 3: 35-43 (1988).
- WEBER, J.N. y WEISS, R.A. "Infección por HIV: cuadro celular", *Investigación y Ciencia*, diciembre: 92-99 (1988).
- YARCHOAN, R. and BRODER, S. "Development of antiretroviral therapy for the acquired Immuno-deficiency Syndrome and related disorders: A progress report", *The New England Journal of Medicine* 316: 557 - 564 (1987).
- YARCHOAN, R. y COLS. "Terapias del SIDA", *Investigación y Ciencia*, diciembre: 100 - 110 (1988).