

EL SIDA

Dogmas e incertidumbres*

LUIS BENÍTEZ-BRIBIESCA**

Sin lugar a dudas el Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se ha constituido en la enfermedad de moda en nuestros días. Las razones para ello son fundamentalmente tres: a) por su aparición sorpresiva y brusca como una nueva entidad patológica en grupos sociales estigmatizados y su lastimoso curso inexorablemente fatal, b) por haberse transformado en una pandemia de diseminación rápida en todo el orbe y c) porque ha sido objeto de estudios muy profundos de biología molecular que han esclarecido rápidamente problemas que en otra época hubiesen tomado muchos decenios y quizás siglos para resolverse.¹

Ciertamente se ha recorrido un trecho enorme, sembrado de dificultades que hace apenas un cuarto de siglo, hubiese parecido imposible de lograr: el descubrimiento del agente causal, la disección precisa de su genoma y su estructura molecular, la investigación de los procesos patogénicos celulares que conducen a la enfermedad manifiesta, el desarrollo de métodos diagnósticos cada vez más exactos y los intentos terapéuticos y preventivos que aporten una dosis de esperanza.²

Quizá el aspecto más sorprendente y digno de alabanza es la rapidez con que la biología molecular abordó el problema y descubrió los elementos fundamentales de este padecimiento. Con ello la biología molecular se ha cubierto de

gloria y ha contribuido a señalar los derroteros por los que la epidemiología, la clínica y la terapéutica han de seguir en el futuro. Así el clínico confía cada vez más en las bases moleculares de la enfer-

medad y el investigador básico busca con mayor afán la correlación nosológica.³

La Academia Nacional de Medicina, fue la primera en organizar en México



* Reproducido con autorización de Revista Médica, Vol. 27, No. 5 de 1989.

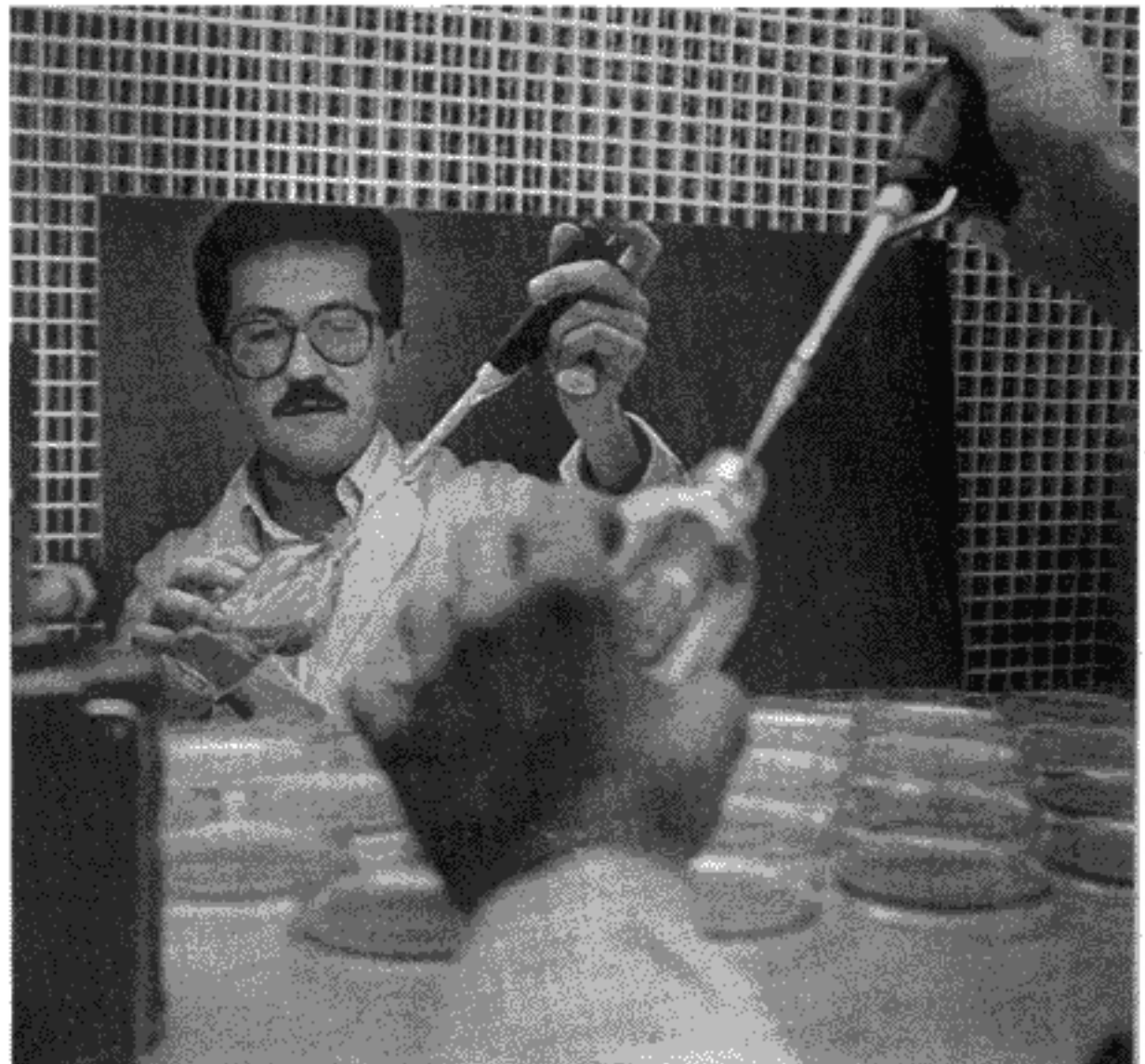
** Académico numerario. Unidad de Investigación Clínica en Enfermedades Oncológicas, Instituto Mexicano del Seguro Social.

un simposio multidisciplinario sobre este tema en el año de 1984, donde ya se discutieron los datos conocidos sobre esta enfermedad y una serie de interrogantes que surgían como consecuencia de los aportes científicos.⁴ Desde entonces se propuso que el SIDA probablemente comprendía un espectro mucho más amplio que el que hasta entonces se había publicado en relación con los enfermos graves, y que incluiría seguramente a sujetos portadores y a formas atenuadas o preclínicas de la enfermedad.^{5,6}

A pesar de que desde entonces ha habido un proceso sustancial para el entendimiento de los mecanismos patogénicos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), persisten actualmente un gran número de incógnitas que conciernen al virus, a las células blanco, a las respuestas del huésped infectado y a su epidemiología. Por ello se pensó revisar aquellos datos que parecen firmemente establecidos, en contraposición con los aportes científicos que arrojan dudas razonables sobre esos hechos aparentemente consolidados. De ahí el título de esta revisión: "El SIDA. Dogmas e incertidumbres".

EL AGENTE CAUSAL

Parece firmemente establecido que el agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida es un retrovirus que fue aislado en 1983 y del que actualmente se conocen dos variedades llamadas VIH-1 y VIH-2. La demostración más evidente de la relación entre el agente causal y la enfermedad es que se han encontrado anticuerpos contra el virus en el 90% de los pacientes con SIDA y que esto correlaciona perfectamente con la infección crónica latente. Debido a esta coincidencia de la inmunidad contra el virus y la presencia de la enfermedad se ha asumido que el virus mencionado es la causa del SIDA.^{1,7} Por esta razón la titulación de anticuerpos se usa como



método diagnóstico para la infección por VIH en vez del aislamiento del propio agente causal. Esto resulta paradójico ya que los anticuerpos séricos contra el virus de la inmunodeficiencia humana neutralizan a este virus *in vitro* y la inmunidad antiviral o la vacunación, protegerían contra la enfermedad producida por el virus.⁸ Es también más paradójico que un título bajo de anticuerpos en el suero generalmente se correlaciona con un bajo riesgo de desarrollar o adquirir la enfermedad grave. Con estos argumentos, el Dr. Peter Duesberg de la Universidad de California, ha estructurado una elegante discusión para demostrar que el papel del retrovirus como agente causal no explica completamente la patogenia de la enfermedad.⁹ Por otra parte Jay A. Levy en un artículo publicado recientemente en *Nature*,¹⁰ también expresa sus dudas de que el mecanismo propuesto para explicar el deterioro del aparato inmune en esos enfermos esté centrado solamente en la presencia y replicación del VIH. Algunas reflexiones de esta índole, expresando dudas y sugerencias sobre este padecimiento han sido publicadas en revistas nacionales.^{5,6}

Los estudios epidemiológicos mundiales, parecen contradecir algunos aspectos del dogma etiológico. Por ejemplo, en poblaciones en las cuales existe una gran frecuencia de infecciones asintomáticas (determinadas por pruebas in-

munes) y que fluctúan entre el 4 y el 20 por ciento de la población general, como ocurre en algunas comunidades de Haití y del África central, la tasa de enfermos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida es muy baja y fluctúa alrededor de 0.01 por ciento.^{11,12} Otra investigación de mucha relevancia, es la realizada en los indios aborígenes de Venezuela, que corresponde a una comunidad aislada, en donde se encontró que del 3.3 al 13.3 por ciento manifiestan inmunidad antiviral, pero ninguno de ellos tiene síntomas del SIDA; es decir, la frecuencia de la enfermedad es de cero.¹³

Por otra parte, mientras el virus en cultivo de células se replica sólo en algunos días o en algún par de semanas, el tiempo de incubación para que se desarrolle la enfermedad es de entre dos y ocho años.^{14,15,16} Sin embargo, se sabe que después de la infección por el virus en humanos, la respuesta antigénica aparece entre la cuarta y la séptima semana de inoculación.^{17,18} Los pacientes durante este periodo desarrollan un cuadro clínico semejante al de la mononucleosis infecciosa asociada a una linfadenopatía transitoria, que persiste una o dos semanas más hasta que la inmunidad queda firmemente establecida.^{10,19} Es difícil explicar cómo, después de este cuadro agudo en el cual indudablemente hubo replicación viral en las células T, se inhibe la acción viral durante muchos años y

de pronto se produce la enfermedad grave por alguna causa que los reactiva. Es muy difícil que el virus permanezca 5 a 7 años en forma latente en las células T, su hospedero natural, ya que el tiempo de generación de estas células es de aproximadamente un mes.²⁰ Por otra parte es poco probable que después de haber estimulado una respuesta inmune adecuada en el huésped, suficiente para mantener al sujeto sin la enfermedad, ésta se deteriore súbitamente por la replicación viral sin causa aparente.^{17,19} ¿Por qué se rompe el equilibrio inmunológico huésped-parásito adquirido durante la fase de resistencia?

Otro dato que sería de gran importancia para constatar la relación causa-efecto del virus de la inmunodeficiencia en la enfermedad del SIDA, sería cumplir plenamente con el primer postulado de Koch y que consiste precisamente en demostrar el agente causal en la lesión del afectado. En efecto, parecería que la demostración existe, ya que el estudio de los retrovirus, supuestamente causales se ha realizado en aislados de enfermos, en especial de ganglios linfáticos.²¹ Sin embargo, los estudios de viremia en individuos seropositivos son escasos por ser difíciles, complicados y costosos; pero se sabe que la viremia, tanto en los sujetos asintomáticos seropositivos, como en aquellos con alguna forma clínica de la enfermedad es en general muy baja.^{9,10} Se ha visto que sólo una de 100 a 1 000 células linfocitarias T4 que son las células blanco de este virus, contienen el agente infectante; según otros autores la proporción es todavía menor, señalándose sólo uno en diez mil linfocitos cooperadores. Este dato estaría en contradicción con lo señalado por Spira y col. del CDC quienes aseguran que la viremia es un índice confiable de gravedad y progresión hacia la enfermedad en los casos seropositivos.²² Sin embargo, al analizar sus resultados se encuentra que en un buen número de ellos no pudo aislarse el virus, p.e. en el 11 por ciento de los que desarrollaron SIDA, en 46 por ciento de aquellos con cuadros clínicos atenuados y en 78 por ciento de los que tenían una disminución importante en la relación T4/T8, que ya indica la destrucción de las células T cooperadoras, no se demostró viremia.

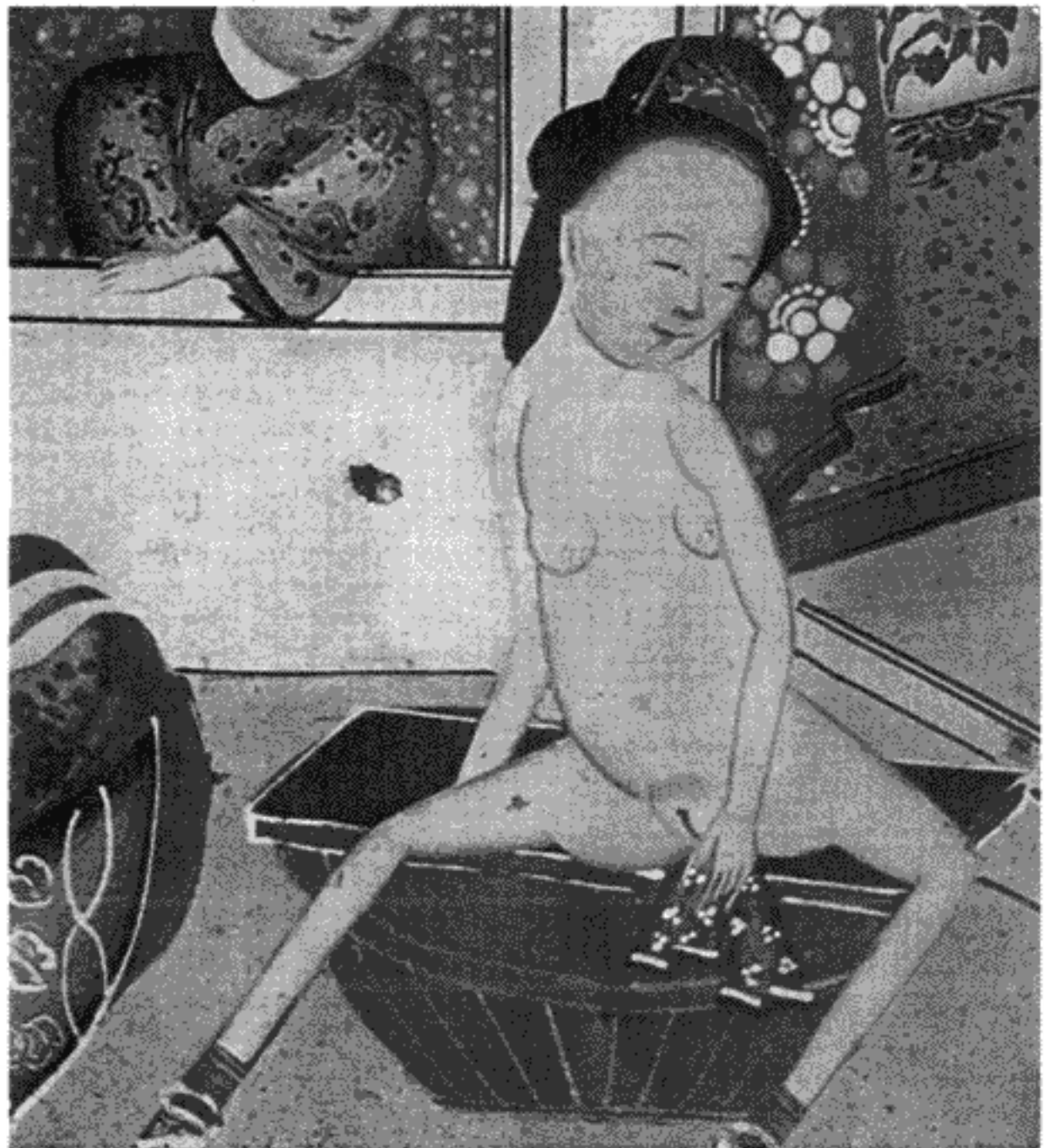
Por otra parte, en el laboratorio se ha observado que los retrovirus causantes del SIDA destruyen a las células T4 en cultivo, previa formación de sincicios o células gigantes multinucleadas, por lo que se ha supuesto que el mismo fenómeno debería ocurrir *in vivo*; pero este fenómeno no se ha encontrado jamás en

los estudios tisulares de los pacientes. Aún más, es sabido que el virus necesita células activas, en proceso de ciclo celular o mitosis, para poderse replicar y expresar, lo cual resulta difícil de conciliar con el hecho de que las células linfoides de individuos con SIDA disminuyen en forma importante su capacidad de regeneración lo que se demuestra en cultivo mediante el estímulo de mitógenos. Por lo tanto parece que el efecto citocida y la formación de sincicios es en gran parte un artificio de laboratorio.²³

LA CÉLULA BLANCO Y SU RECEPTOR

El descubrimiento de los receptores del virus en las células linfoides T4 conocido también como proteína CD4 permitió rápidamente postular un mecanismo perfecto de cómo el virus identificaba a sus células blanco, cómo se fijaba a su superficie, después era incorporado al interior de la célula y finalmente al genoma de la misma. Este fenómeno probado en numerosos estudios *in vitro*, tampoco explica completamente el mecanismo de la entrada del virus a estas células blanco ni su destrucción.^{24,25} Se ha encontrado que el

VIIH puede infectar a algunas células que no tienen el receptor CD4, tales como los astrocitos del cerebro, los fibroblastos humanos, las células endoteliales y las epiteliales en individuos seropositivos. Con la técnica de transfección ha sido posible trasplantar el gen de la CD4 a las células que no lo manifiestan normalmente, como las del ratón; en ellas el virus se fija efectivamente a su superficie pero no se internaliza, ni se reproduce en ellas. De ello se deduce que debe haber otros mecanismos además del receptor CD4, por medio de los cuales el VIIH interacciona con algunas células.^{9,10,24,26} Recientemente se ha demostrado que los linfocitos CD4 pueden expresar en su superficie una glucoproteína que se conoce como compuesto específico de grupo (Group Specific Compound) y que existe en tres formas moleculares distintas codificadas cada una por un alelo. La diferencia de estas tres formas moleculares se debe al contenido de ácido siálico y se sabe que aquella glucoproteína que contiene dos residuos de ácido siálico, es la que se encuentra más frecuentemente en individuos con seropositividad y que desarrollan la enfermedad grave. Es probable que este compuesto específico de grupo desempeñe un



papel importante en la fijación e internalización del virus en la célula.²⁷

Por otra parte, los estudios de reproducción viral *in vitro* realizados en células de varios individuos afectados de la enfermedad o en células de diferentes especies demuestran claramente que existe una gran variabilidad. Así por ejemplo, en las células del sistema nervioso como astrocitos, oligodendrocitos, etc. o en los macrófagos el virus tiene una capacidad de reproducción distinta y en muchas ocasiones se ha visto que el virus obtenido de pacientes con enfermedad avanzada no es capaz de reproducirse adecuadamente en diferentes células, ni de producir su efecto citopático.^{9,10} Esto nos conduce finalmente a considerar que existe una enorme heterogeneidad viral en cada individuo y que se manifiesta en diferentes respuestas del huésped, en capacidad de replicación variable y en efectos citopáticos diversos sobre células infectadas. Esto explicaría la variabilidad del cuadro clínico.^{28,31}

LA PATOGENIA

Para explicar la destrucción selectiva de ciertas células en el enfermo con SIDA y posteriormente el deterioro inmunológico grave que sufren estos pacientes, se ha extrapolado la observación del laboratorio de que el virus destruye a la célula linfocitaria cooperadora y con ello altera todas las interacciones de modulación

del aparato inmune con las consecuencias ya bien conocidas y establecidas.^{10,26}

Esto es, sin embargo debatible por las siguientes razones: a) la destrucción celular *in vitro* en laboratorio ocurre en unos cuantos días o semanas, en cambio la enfermedad aparece entre 5 y 7 años después de la infección; b) la fusión de las células T4 no se ha observado *in vivo* en los pacientes con SIDA, ni en aquellos con linfadenopatía generalizada. Nosotros hemos realizado algunos estudios en cortes seriados de ganglios linfáticos de pacientes con linfadenopatía y no hemos podido demostrar la presencia de estas células multinucleadas o sincicios como también se les conoce.^{6,32}

En muchas circunstancias la destrucción de las células T en cultivo *in vitro* no ocurre, y los linfocitos así infectados por el virus despliegan una actividad mitótica muy importante, replicándose aproximadamente cada cinco días durante tres semanas; durante este tiempo el virus previamente latente se activa hasta sus niveles de expresión máxima. Existen también algunas cepas virales que no causan fusión citopática *in vitro* y que han sido aisladas de algunos pacientes con SIDA. Esto demuestra que la fusión nuclear inducida por el virus, puede ser realmente un fenómeno diferente y quizá un artificio del laboratorio.^{28,29,33}

Por último, se ha encontrado que estos virus se pueden replicar sin manifestar efectos citocidas, no sólo en las células T sino también en los monocitos y en los macrófagos que comparten los mismos receptores específicos, así como en células linfocitarias tipo B que carecen de receptor. Con los VIH2 especialmente, se han demostrado efectos atenuados y no citopáticos.^{28,33}

EL DIAGNÓSTICO

Desde que se dispone de pruebas confiables para la determinación de anticuerpos en el suero de pacientes con las técnicas de ELISA o de Western Blot, ha sido posible conocer mejor la epidemiología de la infección por VIH.^{21,22,34} Se ha supuesto que los individuos con la prueba positiva desarrollarán alguna de las formas clínicas al padecimiento en los próximos tres a siete años; en cambio aquellos con la prueba negativa no tendrán la enfermedad.^{8,35,36,37}

Este concepto tiene un gran interés desde el punto de vista social y psicológico ya que la información

que se da al público en general tiene que ver con la positividad o negatividad de esta prueba; así, las campañas informativas pueden transformarse innecesariamente en alarmistas si se le hace entender al público que una prueba positiva es igual a SIDA y con ello a la muerte.

En los Estados Unidos se ha calculado que aproximadamente entre 0.5 y 1 por ciento de la población es positiva para los anticuerpos del VIH.^{37,38} Sin embargo, entre el grupo de individuos positivos a esta prueba sólo aproximadamente un 5 por ciento manifiesta la enfermedad; esto indica que la mayoría de los sujetos no evolucionan hacia la enfermedad.^{10,18,31,39} Recurramos nuevamente al ejemplo citado en la primera parte de este trabajo y que se refiere a que en Haití y África Central la frecuencia de seropositivos llega al 20 por ciento pero los enfermos de SIDA representan apenas el 0.01 por ciento. Otro ejemplo muy evidente de esa discrepancia es que en las prostitutas de los países centroafricanos existe una seropositividad hasta del 80 por ciento y sin embargo no se ha encontrado ningún caso de SIDA manifiesto.^{11,40,41}

En estudios recientes en cohortes de homosexuales realizados en San Francisco y en Nueva York y algunos casos de hemofílicos y homosexuales, en la Gran Bretaña, se ha podido encontrar que únicamente el 22 por ciento de los sujetos seropositivos evolucionan a alguna forma de SIDA a tres años y que el 60 por ciento desarrolla alguna de las manifestaciones clínicas de la enfermedad siete años después de la infección. Aunque las cifras de frecuencia de transformación hacia la forma grave de la enfermedad parecen alarmantes en estos estudios, hay que considerar que se trata de individuos de alto riesgo, en los cuales existen muchos factores todavía desconocidos que coadyuvan a que se manifieste la enfermedad, de tal suerte que estas cifras deben tomarse con cautela.^{42,43} La predicción estadística de nuevos casos en EE.UU. basados en una cifra de morbilidad de 5 por ciento, es de 50 000 a 75 000 nuevos casos por año, lo que resulta entre 3 a 5 veces la frecuencia anual observada.³¹ Es probable que la frecuencia de SIDA sea muy baja en ausencia de "cofactores" que se analizarán más tarde. Por último, el estudio en un grupo de hemofílicos infectados reveló sorprendentemente que el porcentaje de transformación en estos sujetos es extraordinariamente bajo. Todos estos sujetos recibieron sangre seropositiva y en algunos casos con viremia claramente detectada, pero sólo entre el 3 y 5 por ciento



presentaron la enfermedad en los primeros tres años posteriores a la transfusión. Por otra parte, algunos de los donadores que infectaron a algunos hemofílicos y les produjeron la enfermedad no han manifestado el padecimiento hasta 7 años después de su diagnóstico.^{18,44} Ello nos permite confirmar que lo que propuse en 1984, de que debería existir un gran número de individuos portadores o con enfermedad latente y otro con una enfermedad clínica atenuada o de resistencia, es un hecho que, con las pruebas de serodiagnóstico, ahora puede comprobarse.^{5,6} Para que se presente la enfermedad grave se necesitan una serie de circunstancias coincidentes que permitan que el enfermo llegue a esas etapas de destrucción inmunológica y de infecciones oportunistas que conocemos; más adelante se analizarán estos factores que he llamado coadyuvantes.

Debemos considerar que las pruebas mencionadas para diagnosticar la presencia de anticuerpos y que se conocen con el nombre de ELISA o de Western Blot tienen indudablemente un porcentaje no despreciable de falsas positivas, así como de algunas falsas negativas.^{45,36} Más aún, recientemente se ha informado que algunos sujetos con seropositividad pueden dejar de fabricar anticuerpos y transformarse en seronegativos.⁴⁷ Está bien estudiado que el curso de la infección, después de un cuadro clínico de la seroconversión o en las etapas del SIDA, los títulos de anticuerpos detectados por las pruebas de ELISA disminuyen y pueden dar resultados negativos.¹⁰ Esta es otra de las limitantes para el diagnóstico o seguimiento correcto de los pacientes y también para los estudios epidemiológicos de gran cobertura. Es conveniente hacer aunque sea una breve mención, de que por esta razón estas pruebas no deben ser utilizadas como único elemento de diagnóstico para tomar acciones preventivas, legales o discriminatorias contra sujetos que sean positivos.

LAS ALTERACIONES DEL APARATO INMUNE

Por los conocimientos expuestos previamente se ha supuesto que el efecto patogénico de VIH explica plenamente el curso de la enfermedad: el deterioro inmunológico, la neuropatía y encefalopatía, la enteropatía y la oncogénesis.

En verdad la depresión inmune que se asocia a esta enfermedad no ha sido plenamente explicada; las disfunciones identificadas después de la infección por el VIH, por lo tanto, fueron atribuidas a los



efectos citopáticos del virus sobre las células cooperadoras o linfocitos T4; pero ya hemos visto que esto no parece estar plenamente demostrado y que hay numerosas excepciones a la regla y faltas de correlación entre los estudios *in vitro* y lo que ocurre en el paciente.^{9,10}

Se ha encontrado que el número de células infectadas por el VIH en la sangre no pasa de 1 000 por mol o sea 1 en 10 000 linfocitos, lo que no es suficiente para explicar la cantidad de células que se destruyen a través del tiempo en el individuo enfermo;³¹ más aún, las células CD4 positivas infectadas por VIH pueden sobrevivir varias semanas en cultivo. Se sabe también que algunos virus obtenidos de individuos inmunológicamente deprimidos no son altamente citopáticos en el laboratorio a pesar de que fueron aislados de individuos enfermos. Finalmente, las anomalías de la función del aparato inmunológico observadas no incluyen solamente a las células T o macrófagos infectados sino también a las células del sistema hematopoyético que no están infectadas.^{24,25}

En pacientes con encefalopatía o neuropatía de cualquiera de los tipos descritos en el SIDA, no se encuentra una cantidad importante de virus en sus células del sistema nervioso central. Se ha demostrado que existe una baja cantidad de VIH en las células endoteliales de los capilares cerebrales y también en astrocitos y oligodendrocitos. Ya que estas células mantienen por una parte la integridad de la barrera hematoencefálica y por otra producen mielina, es probable que su alteración sea la vía si esta disfunción sea o no producida por el propio virus.¹⁰

Está bien establecido que los individuos con el síndrome manifiesto presentan como uno de los síntomas cardinales diarrea continua y muchas veces inexplicable; en aquellos casos en los cuales no se encuentran parásitos ni gérmenes responsables de este síntoma, es factible suponer que las células cromafines del intestino que regulan la motilidad intestinal estén alteradas, pero hasta la fecha desconocemos estudios que puedan mostrar algún efecto del virus sobre es-

tas células del sistema neuroendócrino difuso.

Finalmente es pertinente señalar que aunque los retrovirus han sido ampliamente estudiados como acarreadores de oncogenes, en este caso en particular, el VIH no tiene secuencias oncogénicas conocidas, por lo que no existen virus ni fragmentos del genoma viral en las células del Sarcoma de Kaposi, neoplasia que afecta a un elevado número de pacientes con SIDA. Esto hace pensar que quizás el virus no tiene efecto oncogénico directo y que la aparición de las neoplasias conocidas en este padecimiento, sea secundaria al abatimiento de la función del aparato inmunológico, dando nuevo apoyo a la teoría de la vigilancia inmunológica de Burnett.^{9,48}

EL FUTURO DE LOS SEROPOSITIVOS

Antes del advenimiento de las pruebas diagnósticas y de que se conociese con precisión la epidemiología y frecuencia de la distribución de individuos infectados se suponía que cualquier individuo al que se le hubiese transmitido el agente casual desarrollaría irremisiblemente la enfermedad grave. Desde que se pudo disponer, a escala internacional, de las pruebas diagnósticas, se sabe que la cantidad de individuos seropositivos puede ser mucho mayor que la de aquellos que desarrollan alguna forma clínica del padecimiento. Hasta el momento no se ha podido definir con precisión qué es lo que les sucede a aquellos con seropositividad; algunos estudios recientes señalan cifras bastante dispares. Por ejemplo Goedert y col. demostraron que existe una progresión actuarial a tres años de 34 por ciento y 17 por ciento en cohortes de homosexuales que fueron estudiados en el área de Nueva York y Washington,⁴⁹ mientras que Port y col. encontraron la expresión sintomatológica durante los 15 meses posteriores al diagnóstico en solamente 3.2 por ciento de los sujetos estudiados. En las clínicas de San Francisco se estudió una cohorte de 63 individuos de alto riesgo en la que solamente el 30 por ciento evolucionó al SIDA durante los cinco años consecutivos a la seroconversión. Por otra parte Moss y col. en un estudio publicado recientemente en una cohorte del Hospital General de San Francisco, señalan que el SIDA se presenta en una progresión actuarial a 3 años en 22 por ciento de los casos y que un 19 por ciento adicional manifiesta algunas de las formas clínicas atenuadas de la infección (linfadenopatía, pre-SIDA, etc).⁴² Quizás los estudios de más valor son los realizados en suje-

tos hemofílicos que han recibido múltiples infusiones de factor VIII; en una investigación preliminar se determinó una frecuencia de SIDA de 18 por ciento seis años después de la seroconversión. En otras investigaciones se ha demostrado que sólo alrededor de 5 por ciento de estos individuos infectados desarrolla la enfermedad grave durante los primeros 3 años después de la seroconversión. Llama la atención, como se ha dicho anteriormente, que algunos de los donadores infectados que pudieron ser estudiados respectivamente y son seropositivos, no manifiestan la enfermedad aun después de 6 ó 7 años de haber donado su sangre.¹⁷

Resulta claro, con estas cifras, que existe un gran grupo de individuos sero-

positivos después de la seroconversión es baja, en los grupos de homosexuales de San Francisco y Nueva York es muy alta; en México no sabemos qué ocurra en los grupos de bajo o alto riesgo; de cualquier manera estas observaciones parecen indicar que es necesaria la interacción de factores coadyuvantes además del virus, para que aparezca la enfermedad clínica.

Es evidente que existe una mayor frecuencia de transformación del SIDA o síndromes atenuados en los individuos que presentan otras enfermedades sexualmente transmisibles, particularmente la sífilis; se ha encontrado también que la sífilis tiene un curso mucho más grave en los individuos que presentan alguna forma clínica de la infección



positivos sin manifestaciones clínicas, otro grupo importante de seropositivos que manifiestan alguna sintomatología clínica de las conocidas como síndromes clínicos atenuados y por último un grupo proporcionalmente menor de sujetos que manifiesta el síndrome de inmunodeficiencia adquirida grave y necesariamente fatal.

Aquellas investigaciones confirman la hipótesis publicada desde 1984 por la Academia Nacional de Medicina, en la cual se hacía la sugerencia de que podrían existir estos tres grupos de sujetos, si finalmente se demostraba que el síndrome era producido por un agente infeccioso viral.^{5,6,32} Por otra parte parece que la sensibilidad de los diversos grupos socioétnicos es diferente y que mientras en África la posibilidad de desarrollar si-

por VIH y podría postularse una interacción potencializadora entre la presencia de las dos infecciones. Es también conocido el hecho de que aquellos individuos con infecciones como la hepatitis B, el virus Epstein Baar, el *Herpes Simplex* y el citomegalovirus, tienen una evolución muy desfavorable. Esto es particularmente cierto en aquellos seropositivos, pero sin sintomatología clínica, que durante el lapso de latencia o de resistencia, se infectan con esos agentes virales. Parece también claro que los estímulos alogénicos repetidos en los individuos seropositivos, ya sea con las células espermáticas, con células sanguíneas o con transplantes, puede acortar el periodo de transformación de la etapa latente o de resistencia a alguna de las formas clínicas manifiestas. Por ello se ha pensado que ese estímulo alogénico funcionaría

como un estimulante de la progresión de la enfermedad. Quizás esto explica el por qué los individuos promiscuos de preferencia sexual ano-peneana son más proclives a manifestar la enfermedad grave.^{18,42,43}

La utilización de sustancias que han sido llamadas drogas recreacionales como el butirato de amilo o la marihuana inhiben *in vitro* la acción de algunas células del aparato inmune. Es probable que esto ocurra también *in vivo* y que estas sustancias contribuyan al deterioro del aparato inmune y así faciliten el desarrollo y la manifestación de la enfermedad grave. Es también factible, aunque no ha sido plenamente probado, que el uso de las drogas mayores, como la cocaína, la heroína y otras, tenga el mismo efecto. De estos datos podemos deducir que existen factores potenciadores o coadyuvantes de la enfermedad y que por ello los programas de prevención deberán incluir dentro de su información al público señalar los factores coadyuvantes que representan un alto riesgo.^{5,42,43}

MARCADORES DE GRAVEDAD

De los estudios mencionados antes acerca de la frecuencia de progresión de esta enfermedad, ha surgido la inquietud de encontrar algún marcador de laboratorio para saber si la persona en cuestión está o no en peligro de desarrollar la enfermedad grave. Así las cosas, el grupo de Moss y col.⁴² ha llegado a la conclusión de que existen probablemente tres indicadores muy precisos de la posibilidad de transformación de un seropositivo al SIDA. Estos indicadores son fundamentalmente la elevación de la microglobulina por arriba de 5 mg por litro, el incremento del antígeno VIH24 y la disminución de la cantidad de linfocitos T4 por debajo de 200 por millón. En la experiencia limitada de los casos estudiados en México, podemos decir que una cuenta por debajo de 500 es la que indica gravedad o tendencias a la progresión hacia las formas clínicas en los próximos meses. (observaciones no publicadas).

Sería deseable que los centros hospitalarios en México que atienden a estos pacientes y centros de diagnóstico contarán con los recursos para realizar por lo menos estas tres pruebas indicativas en individuos seropositivos.

LIMITACIÓN DE LA PANDEMIA A LOS GRUPOS DE ALTO RIESGO

Ya que esta enfermedad atacó primeramente al grupo de homosexuales del mundo occidental y que también se observaba en otros grupos llamados de alto riesgo, como los hemofílicos, los drogadictos y más recientemente atacaba a comunidades del Centro de África y de Haití, se supuso que la diseminación de este padecimiento sólo ocurría en esos grupos poblacionales.



Los estudios de la pandemia actual del SIDA, han demostrado con claridad que esto no es así. Las campañas de prevención en los países desarrollados han revelado un hecho interesante: la disminución de nuevos casos en los grupos de homosexuales; sin embargo, en los grupos de drogadictos, bisexuales e hijos de madres que han tenido contacto con individuos afectados, el número de nuevos

casos va en aumento. Por otra parte, ya es conocida la alta proporción de heterosexuales que manifiesta la infección en países centroafricanos y en Haití, aunque, como hemos señalado antes, existe una baja frecuencia de la enfermedad clínica.^{9,10,18,31}

Con esta información epidemiológica reciente, es factible deducir que la pandemia no se circunscribirá a los grupos de alto riesgo, sino que existe la posibilidad muy real de que la población en general pueda ser susceptible a este tipo de infección.

LOS RECURSOS PARA LA INVESTIGACIÓN Y PREVENCIÓN DEL SIDA SON INSUFICIENTES.

Una vez que se determinó por el Center of Disease Control (CDC) y que se aceptó por la Organización Mundial de la Salud que el SIDA es un problema de salud grave que puede afectar a todo el orbe, se comenzaron a destinar fondos muy cuantiosos, tanto en los países desarrollados como en los poco desarrollados, para investigar y aplicar medidas preventivas de la diseminación de esta enfermedad.

A pesar de los grandes recursos económicos destinados por organizaciones oficiales y numerosas privadas, se ha visto claramente que el monto de los recursos es muy reducido para lograr detener a corto plazo esta pandemia. Esto resulta particularmente aparente en el país más fuertemente flagelado por la enfermedad, E.E.U.U., donde se formaron dos comités internacionales de gran relevancia para discutir estos problemas, obtener los fondos y dirigir su utilización adecuada.

El primer comité está constituido por expertos científicos incluyendo a dos ganadores del Premio Nobel y fue organizado por la Academia Nacional de Ciencias y el Instituto de Medicina del vecino país del norte desde 1985. El segundo comité fue en un principio muy divergente al primero y estaba constituido por representantes de la Casa Blanca que integraron una comisión presidencial para el estudio de la epide-

mia del virus de la inmunodeficiencia humana. Aunque en un principio estos dos comités parecían tener opiniones contradictorias, recientemente se llegó a un consenso adecuado, publicado en la revista *Science*, en donde entre otras cosas, se señala que es necesario contar con mil millones de dólares para apoyar la investigación biomédica del SIDA y otro tanto para la prevención y la educación hasta 1990. La comisión presidencial propuso un presupuesto de mil quinientos millones por año durante 10 años para la investigación epidemiológica del SIDA en los Estados Unidos exclusivamente.^{50,51}

Desconocemos cuáles son las partidas presupuestales en nuestro país, pero evidentemente deben ser de un monto mucho menor, por las condiciones socio-económicas y porque la magnitud de nuestro problema no es de la envergadura del vecino país del norte. Sin embargo, es pertinente señalar que las autoridades sanitarias han puesto un interés particular sólo en los últimos tres años para hacer campañas de detección, de información y de prevención en el público general. A pesar de ello los centros de diagnóstico y centros hospitalarios son escasos y los medios con que se cuenta para el seguimiento de los infectados y de los pacientes son muy raquíticos. Basta señalar que sólo existen dos hospitales plenamente equipados para realizar las pruebas de laboratorio que se han mencionado anteriormente como necesarias para valorar y conocer el curso de la enfermedad: el Hospital de la Nutrición Salvador Zubirán y el Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza. Fuera de estos hospitales es casi imposible encontrar alguno en donde se realicen las pruebas de cuenta diferencial de poblaciones de linfocitos, el estudio de la estimulación de los linfocitos *in vitro* por mitógenos, la determinación de beta-2-microglobulinas o la determinación de interleucinas. Tampoco conocemos de ningún centro hospitalario institucional que lleve a cabo investigación biomédica fundamental para este padecimiento.

Sería recomendable que se pusiese mayor énfasis para subvencionar la investigación biomédica, para incrementar los métodos diagnósticos modernos y para nutrir los estudios epidemiológicos y demográficos con técnicas más avanzadas y así poder hacer una labor preventiva correcta y, en su momento, la aplicación de prevención inmune y terapéutica también a la altura de las circunstancias.

Terminaré reproduciendo lo que la Academia de Ciencias en EE.UU.⁵⁰ re-



procha a las instituciones de salud de ese país en relación al SIDA: "Las medidas de salud pública han sido complicadas por el hecho de que el SIDA apareció primeramente en grupos estigmatizados previamente y la respuesta social a la enfermedad ha sido confundida por posturas moralistas de culpabilidad en contra de esos grupos", Walkins, el presidente de la comisión, dice más adelante: "Como testigo de las audiencias de esa comisión acerca de la discriminación puedo decir que los individuos infectados por el VIH se enfrentan a dos batallas: la primera en contra del virus y la segunda en contra de la discriminación": Se podría agregar a esta reflexión que lo que lleva a la muerte no es siempre el *perder la batalla contra el virus*, sino lastimosamente el haber *perdido la batalla contra la estigmatización social*.⁵²

REFERENCIAS

1. Gallo, R.C. y Montagnier, L. 1988. AIDS in 1988. *Sci Am.* 259:24
2. Haseltine, W.A., y Wong-Staal, L. 1988. The molecular biology of the AIDS virus. *Sci Am.* 259:34.
3. Benítez-Bribiesca, L. 1987. La naturaleza de la enfermedad. *Gac. Méd. Méx.* 123:125.

4. González Angulo, A. 1985. Simposio Inmunodeficiencia Adquirida. *Gac. Méd. Méx.* 121:1.
5. Benítez-Bribiesca, L. 1983. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA): Una nueva entidad nosológica. *Rev. Med. IMSS.* 21:527.
6. Benítez-Bribiesca, L. 1985. Linfadenopatía del homosexual. *Gac. Méd. Méx.* 121:11.
7. Wong-Staal, F. y R.C. Gallo. 1985. Human T-lymphotropic retroviruses. *Nature* 317:395.
8. Samgadhara M.G., Popovic, M. Nrach L. Schupbach, J. y Gallo, R.C. 1984. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-II) in the serum of patients with AIDS. *Science*, 224:506.
9. Duisberg, P.H. 1987. Retroviruses as carcinogens and pathogens: expectations and reality. *Cancer Res.* 47: 1199.
10. Levy, J.A., 1988. Mysteries of IV: Challenges for therapy and prevention. *Nature* 333:519.
11. Clumeck, N., Robert-Guroff M. Van de Perre, P. Jennings, A. Sibomana, J. Demol, P. Cran, S. y Gallo R.C. 1985. Seroepidemiological studies of HTLV-III antibody prevalence among selected groups of heterosexual africans. *JAMA.* 253:2599.
12. Biggar, R.J. 1986. The AIDS problem Africa. *Lancet.* 1:79.
13. Rodríguez, L. Sinangil, F. Godoy, G. Dewhurst, S. Merino, F. y Voslky, D.J. 1985. Antibodies to HTLV-III/LAV among

- aboriginal Amazonian Indians in Venezuela. *Lancet*. 2:1098.
14. Lui, K.J. Darrow, W.W., y Rutherford, G.W. III. 1988. A model-based estimate of the mean incubation period for AIDS in homosexual men. *Science* 240:1333.
 15. Medley, G.F. Anderson, R.M. Cox, D.R. y Billard, L. 1988. Estimating the incubation period for AIDS patients. *Nature* 333:504.
 16. Ekert, H. 1987. AIDS incubation period. *Nature* 329:494.
 17. Simmonds, P. Lainson, F.A.L. Cuthbert, R. Steel, C.M. Peuthherer, J.F. Ludlam, S.A. 1988. HIV antigen and antibody detection: Variable responses to infection in the Edinburgh haemophilic cohort. *Brith. Med. J.* 296:593.
 18. Anderson., R.M. y May, R.M. 1988. Epidemiological parameters of HIV transmission. *Nature*. 333:514.
 19. Robert-Furoff, M., Brown, M. y Gallo, R.C. 1985. HTLV-III neutralizing antibodies in patients wit AIDS and ARC. *Nature (Lond.)* 316:72.
 20. Sprent, J. 1977. Migration and lifespan of lymphocytes. En: Loor, F. y Roelants, G.E. (Eds.): *Band I Cells in immune recognition*. Nueva York, John Wiley Sons, pag. 59.
 21. Salahuddin, S.A. Markham, P.D. Popovic, M. Sarngadharan, M.G. Orndorff, S., Fladagar, A, Patel, A, Gold, J. y Gallo, R.C. 1985. Insolation of infectious T-Cell leukemia/lymphoma virus type III (HTLV-III) from patients witch acquire immunodeficiency syndrome (AIDS) of AIDS related complex (ARC) and from healthy carriers; a study of risk groups and tissue sources. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 82:5530.
 22. Spira, T.J., Kaplan, J.E., Feorino, P.M., Warfield, D.T., Fishbien, D.B. y Bozeman, L.H. 1988. Human immunodeficiency virus viremia as a prognostic indicator in homosexual man with lymphadenopathy syndrome. *N. Eng. J. Med.* 317:1093.
 23. Hoxie, J.A., Haggaty, B.S. Rachwoski, J. L., Pilsbury, N. y Levy, J.A. 1985. Persistent noncytopathic infection of human lymphocytes with AIDS-associated retrovirus. *Science (Wash, D.C.)* 229:1400.
 24. Bedinger. P. Moriarty, A. Von Borstel, R.C. II., Donovan, N.J., Steimer, K.S. y Littman, D.R. 1988. Internalization of the human immunodeficiency virus does not require the cytoplasmic domain of CD4. *Nature* 334:162.
 25. Landau, N.R., Warton, M. y Littman, D.R. 1988. The envelope glycoprotein of the human immunodeficiency virus binds to the immunoglobulin-like domain of CD4. *Nature*. 334:159.
 26. Levy, J.A. Kaminsky, L.S., Morrow M.J.W. Steiner, K., Luciw, P. Dina, D. Hoxie, J. Oshiro, L. 1985. Infection by the retrovirus associated with the acquired immunodeficiency syndrome *Ann. Intern. Med.* 103:694.
 27. Eales, L.J., Parkin, J.M. Foster, S.M., Nye, Ke., Weber, J.N., y Harris, J.R.W. 1987. Association different allelic forms of group specific component with susceptibility to and clinical manifestation of human immunodeficiency virus infection. *The Lancet*. 2:299.
 28. Evans, L.A., Moreau, J. Odehour, K., Legg, H., Barboza, A., Cheng-Mayer, C. y Levy, J.A. 1988. Characterization of a noncytopathic HIV-2 strain with unusual effects on CD4 expression. *Science* 240:1522.
 29. Fisher, A.G., Ensoli, B., Looney, D. Rose, A. Gallo, R.C. Saag, M.S., Shaw, G.M. Hahn, B.H. y Wong-Staal, F. 1988. Biologically diverse molecular variants within a single HIV-1 isolate. *Nature*. 334:444.
 30. Saag, M.S. Hahn, B.H. Gibbons, J., Li, Y., Parks, E.S., Parks, W.P. y Shaw, G.M. 1988. Extensive variation of human immunodeficiency virus type-1 *in vivo*. *Nature*. 334:440.
 31. Rubin, H. 1988. Is IV the causative factor in AIDS? *Nature*. 334:201.
 32. Benítez-Bribiesca, L. 1983. Linfadenopatía en un caso de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en México. *Patología*. 21:334.
 33. Kong, L.I., Lee, S.W., Kappes, J.C., Parkin, J.S. Decker, D., Hoxied, J.A., Hahn, D.H., y Shaw, G.M. 1988. West african HIV-II related human retrovirus with attenuated cytopathicity. *Science* 240:1525.
 34. McDougal, J.S. Cort, S.P., Kennedy, S., Cabridilla, C.D. Feorino, P.M., Francis, D.P. Hicks, D., Kalyaanaraman, V.S. y Martin L.S. 1985. Immunoassay for the detection and quantitation of infectious human retrovirus, lymphadenopathy-associated virus (LAV). *J. Immunol. Methods* 76:171.
 35. Blattner, W.A., Biggar, R.J., Weiss, S.H., Melbye, M. y Goedert, J.J. 1985. Epidemiology of human T-lymphotropic virus type III and the risk of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 103:665.
 36. Kaminsky, L.S., McHugh, T., Sites, D., Voldberding, P., Henle, W., y Levy, J.A. 1985. High prevalence of antibodies to acquired immune defitency syndrome (AIDS) associated retrovirus (ARV) in AIDS and related conditions but not in other disease states. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 82:5535.
 37. Curran, J.W., Morgan, W.W., Hardy, A.M. Haffe, H.W., Darrow, W y Dowdle, W.R. 1985. Epidemiology of AIDS: Current status and future perspects. *Science (Wash. D.C.)* 229:1352.
 38. Sivak, S.L. y Wormser, G.P., 1985. How common is HTLV-III infection in the United States? *N. Engl. J. Med.* 313:1352.
 39. Matthews, G.W. y Neslund, V.S. 1987. The initial impact of AIDS on public health law in the United States-1986. *Jama.* 257:354.
 40. Dickson, D. 1987. Africa begins to face up to AIDS. *Science*. 238:605.
 41. Sher, R., Antunes, S. Reid y Falcke, H. 1987. Seropidemiology of human immunodeficiency virus in Africa from 1970 to 1974. *N. Eng. J. Med.* 317:450.
 42. Moss, A.R. Bachetti, P. Osmond, D., Krampf, W., Chaisson, R.E. Stites, D., Wilber, J., Allain, J.P. y Carlson, J. 1988. Seropositivity for HIV and the development of AIDS related condition; three year follow up the San Francisco General Hospital cohort. *Brit. Med. J.* 296:745.
 43. Rothenberg, R., Woelfel, M., Stoneburner, R, Milberg, J., Parler, R y Truman B. 1987. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. *New. Eng. J. Med.* 317:1297.
 44. Petermann T.A., Jaffe, H.W., Feorino, P.M., Haverkos, H.W., Stowerburner, R.L., y Currand, J.W. Transfusion associated acquired immunodeficiency syndrome in the United Sates, *Jama.* 254:2913.
 45. Meyer, K.B. y Pauker, S.G., 1987. Screening for IV. Can we afford the false positive rate? *N. Eng. J. Med.* 317:238.
 46. Barnes, D.M. 1987. New questions about AIDS test accuracy. *Science* 238:884.
 47. Barnes, D.M. 1988. Losing AIDS antibodies. *Science*. 240:1407.
 48. Levy, J.A. y Ziegler, J.L., 1983. Acquired immune deficiency syndrome in an opportunistic infection and Kaposi's sarcoma results from secondary simulation. *Lancet*. 2:78.
 49. Goederts, J.J., Biggar, R.J., Melbye, M., Mann, D.L., Wilson, S., Gail, M.H., Grossman, R.J., Di Gioia, R.A. Sánchez, W.C., Weiss, S.H., Blattner W.A. 1987. Effect of T4 count and the factor on the incidence of AIDS in homosexual man infected with human immunodeficiency virus. *Jama.* 257:331.
 50. Waldrop, M.M., 1988. AIDS panels converge on a consensus. *Science*. 240:1395.
 51. Ezzel, C., 1988. Academy and Presidential panel issue AIDS reports. *Nature* 333:485.

