

Editorial

Cambios significativos en el manejo y control del HIV/sida

La epidemia de HIV/sida se extendió por África, Europa y América durante las décadas de los años 60 al 80 del siglo pasado e, inicialmente, pasó desapercibida por la comunidad médica y científica. Tan solo con el desarrollo en los años 80 de la tecnología para identificar ciertos grupos de linfocitos T, fue posible iniciar la descripción de los grupos de pacientes en quienes se detectó el síndrome y, eventualmente, se identificó el virus responsable.

La pandemia del HIV es el resultado de la evolución genética de un virus de simios que se extendió a la especie humana (1), y de las condiciones sociales, geográficas y culturales que llevaron a su propagación en el África poscolonial y, de allí, al resto del mundo. Por fuera de África, el virus tuvo un impacto considerable en ciertas comunidades de América y Europa (2), especialmente, en los hombres homosexuales, los usuarios de drogas intravenosas y algunos grupos expuestos a productos sanguíneos por transfusiones.

El impacto social y económico de la epidemia condujo rápidamente a desarrollar una tecnología que garantizara la seguridad de las transfusiones y detectara los pacientes, y que permitió iniciar el estudio de medicamentos para su control de forma relativamente temprana. Además, la pandemia obligó a reflexionar sobre la sexualidad en una sociedad que venía del cambio que significó la liberación femenina y la introducción de los anticonceptivos en los años 60.

La epidemia del HIV ha tenido consecuencias catastróficas, especialmente en varios países de África, por ejemplo, en la República de Sudáfrica, donde la incidencia de la infección tuvo un crecimiento muy importante en las décadas de los 80 y los 90, alcanzando tasas de prevalencia cercanas al 25 o 30 % (3). Concomitantemente, se observó una disminución de la expectativa de vida en muchos países africanos, donde se registraron niveles inferiores a los anteriores al proceso de descolonización, de lo cual se han recuperado gracias al uso del tratamiento antirretroviral (4). El impacto económico y social en la población y en los sistemas de salud de estos países, ha sido muy significativo y buena parte de los esfuerzos internacionales para ayudar a controlar la epidemia se han centrado en esta región.

Pero este desastre epidemiológico también ha servido para que los países con epidemias más contenidas (por ejemplo, los suramericanos), hayan iniciado estrategias para reducir el crecimiento de la epidemia y dar mayor acceso al tratamiento antirretroviral, fundamentalmente con el apoyo de Onusida y de otras organizaciones sin ánimo de lucro, como la *Bill and Melinda Gates Foundation*. En nuestro país, la epidemia sigue concentrada en las grandes ciudades (5), aunque es posible que existan otras formas de circulación del virus en la población heterosexual cuyo foco principal sean las regiones rurales, es decir, procesos epidémicos a nivel local escasamente documentados.

Citación:

Cortés JA. Cambios significativos en el manejo y control del HIV/sida. *Biomédica*. 2019;39:5-9

Uno de los cambios más importantes relacionados con la enfermedad fue el desarrollo de medicamentos antirretrovirales. Relativamente temprano en el desarrollo de la epidemia, se identificaron ciertas sustancias químicas con efecto en la replicación del virus y capaces de bloquear la transcriptasa inversa utilizada de forma específica por este.

A mediados de la década de los años 90, la introducción de un segundo grupo de medicamentos con efecto sobre la proteasa viral permitió establecer el fundamento del tratamiento actual, el cual se basa en la utilización de varios medicamentos capaces de controlar la replicación viral. Una vez logrado esto, la reconstitución inmunológica previene la progresión a sida o la aparición de nuevas enfermedades oportunistas. El efecto a largo plazo para los pacientes ha sido que la infección por HIV pasó de ser una enfermedad letal a ser crónica, como la hipertensión arterial o la diabetes, en la cual un tratamiento crónico y continuo permite controlar las manifestaciones clínicas primarias. Sin embargo, la suspensión del tratamiento puede hacer que se reanude la progresión de la enfermedad, con la consiguiente inmunosupresión y el desarrollo de sida.

Por otro lado, el establecimiento de un tratamiento crónico determina la aparición de los efectos indeseados de los medicamentos, o de fenómenos que pueden estar relacionados con la infección retroviral a largo plazo y que solamente pudieron observarse una vez se controló la letalidad de la enfermedad. En este grupo de fenómenos se encuentra el envejecimiento prematuro (6), con cambios metabólicos importantes en diversos órganos endocrinos (7), el aumento del riesgo cardiovascular (8) y la mayor frecuencia de enfermedades tumorales; estas incluyen los cánceres asociados con la inmunosupresión, semejantes a los relacionados con el virus del papiloma humano (HPV), pero también, aquellos que no están relacionados con infecciones, como el cáncer de pulmón o el de hígado (9).

En esta relación entre los beneficios del tratamiento, los efectos secundarios de los medicamentos y las secuelas de la inmunosupresión crónica, es claro que el paciente se ve favorecido por el tratamiento crónico. En los estudios en países desarrollados, se ha sugerido que un grupo importante de estos pacientes puede alcanzar expectativas de vida similares a las de los pacientes no infectados, aunque con diferencias que pueden ser importantes cuando esta expectativa de vida se ajusta por la calidad de vida, especialmente en mujeres (10).

Por otro lado, la evolución del tratamiento farmacológico ha llevado al desarrollo de medicamentos más efectivos, con menor frecuencia de eventos adversos o de menor gravedad, menor número de tomas al día y menor número de pastillas, especialmente, cuando se tiene en cuenta que la población con HIV envejece y requiere estrategias adicionales para el tratamiento de otras comorbilidades propias de la edad (11).

Hoy en día, la política del uso de medicamentos antirretrovirales busca la cobertura de todos los pacientes, independientemente de su estado inmunológico en el momento de la detección, con beneficios a nivel individual, de salud pública y como estrategia de prevención de nuevas infecciones, con especial interés en la detección de los pacientes durante la infección inicial (12). Otro beneficio ha sido la prevención de la infección en los recién nacidos cuyas madres están infectadas con el virus, la cual ha disminuido el riesgo a menos del 1 % de los casos (13). Un beneficio adicional del uso de los medicamentos antirretrovirales es la prevención —conocida como ‘profilaxis posterior a la exposición’—, cuyo uso se ha extendido bastante en ciertas poblaciones en riesgo (14).

El tratamiento antirretroviral también ha aportado a muchísimas áreas de la medicina. Una de las más importantes ha sido el desarrollo de estrategias para lograr el cumplimiento de los tratamientos. Durante mucho tiempo, en diversas áreas de la Medicina Interna, la Pediatría y la Cirugía, se había ignorado este tema. Sin embargo, es claro que un paciente que no observa las indicaciones de su médico, no tendrá el éxito terapéutico esperado. Este hecho se reconoce por la diferencia esperada entre la eficacia clínica de los ensayos clínicos aleatorizados y la efectividad de los tratamientos en la vida real. Muy tempranamente, fue evidente en el tratamiento de la infección por el HIV que, sin el control virológico, no era posible detener la progresión de la inmunodeficiencia y se reconoció la necesidad de garantizar el cumplimiento del esquema establecido, detectando y controlando las potenciales barreras que impiden a los pacientes tomar adecuadamente sus medicamentos (15). En más del 95 % de los casos, se ha observado que el cumplimiento del tratamiento se asocia con un mejor control virológico y una menor probabilidad de progresión de la enfermedad (16). Dichas estrategias se han aplicado en otras áreas de la Medicina.

El estudio del HIV ha permitido entender mejor el sistema inmunológico. Sin la identificación de los marcadores de linfocitos hace cerca de 40 años, no hubiera sido posible identificar el virus o detectar los pacientes portadores. La identificación del virus y de los factores que llevaban a la inmunodeficiencia, amplió de forma notable nuestro conocimiento de la Inmunología, de la relación con diversos tipos de virus que pueden infectar a los individuos —por ejemplo, el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y otros— y del papel de innumerables moléculas en la reacción inmunológica normal y la anormal.

Esta rama de la investigación llevó a la identificación de un grupo de moléculas conocidas como 'correceptores' a mediados de la década del 90. Entre ellas, la más destacada fue el receptor de quimiocinas, CCR5, por su papel en la entrada del virus en los linfocitos T CD4. Se pudo establecer que ciertos individuos con mutaciones en este correceptor requerían concentraciones virales considerablemente más altas para infectarse y debe anotarse que buena parte de estos estudios se hicieron inicialmente con linfocitos *in vitro*.

Pudo establecerse, así, un grupo de mutaciones que conferían inmunidad a los individuos portadores —usualmente homocigotos—, de las cuales la más importante era la conocida como $\Delta 32$ (delta 32), por representar una deleción de 32 pares de bases en la secuencia genética de la proteína. Esta mutación no es muy frecuente en la población norteamericana y europea y es prácticamente inexistente en Sudamérica. La identificación de esta secuencia ha permitido el desarrollo de medicamentos que buscan bloquear la entrada del virus y de terapias genéticas. La prueba de fuego fue un trasplante de médula ósea en un paciente con infección por HIV, cuyo donante tenía la mutación $\Delta 32$ (17). El resultado fue el control virológico, incluso sin tratamiento antirretroviral, es decir, la cura de la enfermedad. Un segundo caso con resultados positivos publicado recientemente, implica la prueba de concepto (18).

Vale la pena mencionar que el trasplante de médula ósea es un proceso complejo y riesgoso, que se utilizó en estos casos porque los pacientes tenían neoplasias hematológicas (una leucemia y un linfoma) que justificaban su uso. Por lo tanto, aunque este no es un procedimiento estándar para el tratamiento del sida, sí implica una posibilidad de control inmunológico basado en el manejo genético de los correceptores, lo cual es importante si se tiene en cuenta que, infortunadamente, las vacunas han producido resultados negativos.

En conclusión, la epidemia de la infección por HIV se ha dado en un contexto social y geográfico específico, con una reacción científica global que permitió el desarrollo de medicamentos, su distribución y uso a nivel mundial, así como una respuesta desde la perspectiva de la salud pública que ha llevado a mejores prospectos para el control de la epidemia, la reducción del número de casos nuevos en algunas partes del mundo y la prevención de la transmisión congénita.

La infección por HIV es una enfermedad crónica hoy en día, con perspectivas de control y tratamiento, pero que aún requiere grandes esfuerzos para determinar las complicaciones relacionadas con la inmunosupresión y el uso crónico de los medicamentos, así como para romper las barreras de acceso al diagnóstico y el tratamiento, así como las de la discriminación. Hemos avanzado mucho, pero aún nos falta camino por recorrer.

Jorge Alberto Cortés

Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Referencias

1. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1:a006841. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>
2. Gilbert MT, Rambaut A, Wlasiuk G, Spira TJ, Pitchenik AE, Worobey M. The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:18566-70. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705329104>
3. Simelela N, Venter WD, Pillay Y, Barron P. A political and social history of HIV in South Africa. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12:256-61. <https://doi.org/10.1007/s11904-015-0259-7>
4. Bor J, Rosen S, Chimbindi N, Haber N, Herbst K, Mutevedzi T, *et al.* Mass HIV treatment and sex disparities in life expectancy: Demographic surveillance in rural South Africa. *PLoS Med.* 2015;12:e1001905. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001905>
5. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del VIH Sida en Colombia 2017. Fecha de consulta: 13 de marzo de 2019. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/2018/Situacion_VIH_2017.pdf
6. Fulop T, Herbein G, Cossarizza A, Witkowski JM, Frost E, Dupuis G, *et al.* Cellular senescence, immunosenescence and HIV. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr.* 2017;42:28-46. <https://doi.org/10.1159/000448542>
7. da Cunha J, Maselli LM, Stern AC, Spada C, Bydlowski SP. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World J Virol.* 2015;4:56-77. <https://doi.org/10.5501/wjv.v4.i2.56>
8. Haser GC, Sumpio B. Systemic and cell-specific mechanisms of vasculopathy induced by human immunodeficiency virus and highly active antiretroviral therapy. *J Vasc Surg.* 2017;65: 849-59. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.01.036>
9. Thrift AP, Chiao EY. Are non-HIV malignancies increased in the HIV-infected population? *Curr Infect Dis Rep.* 2018;20:22. <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0626-9>
10. Hogg RS, Eyawo O, Collins AB, Zhang W, Jabbari S, Hull MW, *et al.* Health-adjusted life expectancy in HIV-positive and HIV-negative men and women in British Columbia, Canada: A population-based observational cohort study. *Lancet HIV.* 2017;4: e270-6. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30029-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30029-2)
11. Smith JM, Flexner C. The challenge of polypharmacy in an aging population and implications for future antiretroviral therapy development. *AIDS.* 2017;31(Suppl.2): S173-84. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001401>
12. Prins HAB, Verbon A, Boucher CAB, Rokx C. Ending the epidemic: Critical role of primary HIV infection. *Neth J Med.* 2017;75:321-7.
13. Lynch NG, Johnson AK. Congenital HIV: Prevention of maternal to child transmission. *Adv Neonatal Care.* 2018;18:330-40. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000559>

14. Koechlin FM, Fonner VA, Dalglish SL, O'Reilly KR, Baggaley R, Grant RM, *et al.* Values and preferences on the use of oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention among multiple populations: A systematic review of the literature. *AIDS Behav.* 2017;21:1325-35. <https://doi.org/10.1007/s10461-016-1627-z>
15. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, Vreeman R, Freitas M, Bock P, *et al.* Patient-reported barriers to adherence to antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2016;13:e1002183. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002183>
16. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM. Adherence to antiretroviral therapy and virologic failure: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3361. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003361>
17. Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mussig A, Allers K, *et al.* Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009;360:692-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802905>
18. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, Mok HP, Peppas D, Salgado M, *et al.* HIV-1 remission following CCR5Delta32/Delta32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 2019;568:244-8. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1027-4>