
NOTICIAS

Breve resumen de los trabajos presentados en la XII Conferencia Mundial sobre SIDA

Presentación. José Luis Valdespino Gómez, M.C., M.S.P. *Instituto Nacional de Salud Pública.*

En la XII Conferencia Mundial sobre SIDA efectuada en Ginebra, Suiza, del 28 de junio al 3 de julio de 1998 se presentaron más de 5 000 trabajos y se registraron 13 404 asistentes provenientes de 136 países.

De México se presentaron 78 trabajos, de los cuales 10 fueron exposiciones orales, y 68, carteles. Los autores de los trabajos provenían de instituciones académicas, asistenciales y de grupos no gubernamentales.

La Conferencia, como es tradicional, se dividió en cuatro grupos de disciplinas (*tracks*):

1. Ciencias biomédicas básicas.
2. Ciencias clínicas y atención a la salud.
3. Ciencias epidemiológicas, prevención y salud pública.

4. Ciencias sociales y del comportamiento.

Para el resumen de los trabajos del primer grupo de disciplinas, fue invitada la Dra. Carmen Soler y colaboradores, quienes trabajan en la Unidad de Investigación en Retrovirus Humanos de la Universidad Nacional Autónoma de México y de la Secretaría de Salud y quienes fueron autores de la mayoría de los trabajos mexicanos que se presentaron en el área de biomedicina.

El resumen de la segunda área fue elaborado por los doctores Samuel Ponce de León y Sigfrido Rangel de la División de Epidemiología Hospitalaria del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran. Sin duda esta institución es

la que concentra la mayor experiencia mexicana en el manejo clínico de pacientes con VIH/SIDA.

La tercera área fue desarrollada por el suscrito, quien ha colaborado en los comités internacionales de las últimas cinco conferencias mundiales y actualmente labora en el Instituto Nacional de Salud Pública, institución que recientemente ha sido acreditada como centro colaborador regional de ONUSIDA.

Los trabajos de ciencias sociales los sintetizó la Mtra. Ana Luisa Ligouri, de la Fundación MacArthur, quien además fue la relatora general de esta sección en la sesión de clausura de la Conferencia.

Los autores hemos intentado sintetizar en cada una de las cuatro secciones y en unas cuantas cuartillas más de 1 000 trabajos con el propósito de que los lectores de Salud Pública de México estén enterados de los avances más relevantes en el control de esta importante pandemia mundial.

* Secretario Académico del INSP.

Ciencias Biomédicas Básicas. Carmen Soler Claudín, M. en C., Amalia Barquet Fuentes, Q.F.B., Raúl Gómez Román, M. en C., José Carmen Gudiño Rosales, M. en C. *Unidad de Investigación en Retrovirus Humanos, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México y Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud.*

Aunque está demostrado que la colaboración entre los científicos y las personas enfermas, basada en principios éticos y en los derechos humanos, es el mejor camino para encontrar la solución a los problemas de salud, el área de aspectos básicos todavía no ocupa un lugar preponderante en las Conferencias Mundiales de SIDA. No obstante, varios científicos básicos sí creen que ése es el camino y trabajan conjuntamente con las organizaciones no gubernamentales (ONG).

La XII Conferencia Mundial de SIDA, celebrada en Ginebra del 29 de junio al 3 de julio de 1998, se caracterizó por la presentación de nuevos hallazgos sobre la biología del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) y su interacción con el sistema inmune del hospedero. El programa científico del área A incluyó seis sesiones orales de científicos invitados y 15 estructuradas con 97 carteles seleccionados para su presentación oral. Los temas de esas sesiones se refieren a las áreas en las que actualmente existen ya sea más avances o más preguntas por responder.

Receptores celulares. ¿Por qué se infectan las células que no expresan CD4?

En la mayoría de los casos, la interacción entre la proteína viral gp120 y el receptor celular CD4 es el primer paso para que el VIH-1 infecte a la célula hospedera. Sin embargo, se sabe que también se infectan células que no expresan la molécula CD4; entre éstas se encuentran las células

gliales, los timocitos inmaduros y las células endoteliales de tejido cerebral. Durante un tiempo se pensó que los receptores alternos, junto con los correceptores celulares CCR-5, CXCR-4, CCR-2b, etcétera, mediaban la infección sin necesidad de la molécula CD4; sin embargo, ahora en la XII Conferencia se postuló un nuevo mecanismo mediante el cual las células CD4⁽⁺⁾ pueden infectarse: se trata del mecanismo *trans*. Según los datos proporcionados, no es necesario que una misma célula exprese tanto CD4 como correceptores celulares. Por ejemplo, la línea celular 293/CCR-5 expresa el correceptor CCR-5 pero no el receptor CD4; al tratar de infectar estas células con un virus macrotrópico, el nivel de replicación del VIH-1 es insignificante y el virus no logra integrarse a la célula. Sin embargo, al mezclar estas células con la línea celular MT-2 (CD4⁺/CCR-5⁽⁻⁾), la replicación viral en las células 293/CCR-5⁽⁺⁾ se incrementa de manera significativa y el virus se integra al genoma de tales células. A raíz de tal observación, ahora se postula que, para infectarse, las células que no expresan la molécula CD4 simplemente deben encontrarse adyacentes a aquellas que sí la expresan. En teoría, la molécula CD4 de las células que la expresan induce un cambio conformacional tan pronunciado y tan estable en la proteína viral gp120, que la afinidad de ésta hacia el receptor CCR-5 se incrementa de tal manera que aun cuando otras células adyacentes no expresen CD4 serán infectadas. Este mecanismo puede influir en la patogenia del virus, principal-

mente en células que no expresen el receptor CD4 y que pueden convertirse en reservorios de replicación viral.

Correceptores celulares.
¿Factores importantes para la transmisión del VIH o factores de patogenia?

Durante los últimos dos años se ha generado un gran interés en torno a los correceptores CCR-5, CXCR-4 y CCR-2b. Se sabe que estas proteínas celulares participan en la interacción inicial entre el virus y la célula susceptible. También se sabe que existen polimorfismos importantes en los genes que codifican estos correceptores, de tal modo que las personas heterocigotas que presentan el polimorfismo D32 en uno de sus alelos del gen CCR-5 no progresan tan rápidamente hacia la enfermedad. Asimismo, las personas homocigotas a tal polimorfismo (D32/D32), son mucho menos susceptibles a infectarse por el virus a pesar de varios episodios de alto riesgo o exposición al mismo. Pero la pregunta prevalece: ¿por qué los heterocigotos están parcialmente protegidos aun cuando cuentan con un alelo silvestre y funcional del CCR-5?

En la Conferencia (también conocida como Congreso de Vancouver), se dio a conocer el posible mecanismo mediante el cual la mutación D32-*ccr5* domina al gen silvestre CCR-5. Al fabricarse en el retículo endoplásmico de la célula, la proteína silvestre CCR-5 forma dímeros y posteriormente se fosforila, lo cual facilita su transporte fuera del retículo endoplásmico hacia el aparato de Golgi y, finalmente, hacia la membrana celular. Sin embargo, la proteína mutante D32-*ccr5* pierde sitios clave de fosforilación pero mantiene los dominios de dimerización; por lo tanto, aunque puede formar dímeros con la proteína

silvestre, éstos quedan atrapados en el retículo endoplásmico y no pueden ser transportados hacia la membrana celular por la falta de fosfatos que les faciliten el paso. Aunque estos estudios se realizaron *in vitro*, es muy probable que suceda lo mismo *in vivo* y que ésa sea la razón por la cual un solo alelo mutante sea el que confiera protección parcial. De hecho, el número de informes de epidemiología molecular acerca de personas heterocigotas (CCR-5/D32-*ccr5*) que no progresan hacia enfermedad va en aumento. Por ejemplo, un estudio llevado a cabo en Francia indica que los heterocigotos infectados con el VIH-1 son 15 veces menos propensos a desarrollar algún síntoma de inmunodeficiencia, que el resto de la población infectada. Un estudio realizado en Holanda, sin embargo, contradice la observación anterior, ya que demuestra que la frecuencia de síntomas e infecciones oportunistas es equiparable tanto en los heterocigotos holandeses como en el resto de la población. Se cree que la diferencia de resultados entre estos dos grupos de investigación se debe a que el primero involucra pacientes infectados por la vía sexual, mientras que el segundo estudia pacientes infectados por la vía intravenosa. Estudios similares tendrán que realizarse en diversas poblaciones para corroborar tal hipótesis.

Es importante destacar que el gen mutante D32-*ccr5* circula en la población mexicana. Ya se ha detectado a un paciente infectado con el VIH-1 desde 1986 que es heterocigoto y no progresa hacia enfermedad. Por otra parte, Soto y colaboradores han informado que la frecuencia de heterocigotos es de 3% en una población de 100 mexicanos estudiados.

Existe un estudio interesante en el área de correceptores que relaciona el uso alternativo de éstos con la evolución de la enfermedad. Incluye individuos con evolución a SIDA

en menos de cinco años después de la infección, llamados progresores rápidos (RP, por sus siglas en inglés); individuos con una disminución lenta de células CD4 después de cinco años de infección, llamados progresores tardíos (LP, por sus siglas en inglés), e individuos que no presentan disminución de la cuenta de CD4 después de 7-12 años de infección, llamados no progresores (LTNP, por sus siglas en inglés). En los grupos de RP y LP inicialmente aislaron virus con tropismo por células con el correceptor CCR-5 exclusivamente, mientras que en fases más avanzadas de la enfermedad aislaron virus con tropismo por múltiples correceptores (CCR-5, CXCR-4, CCR-3, además de CCR-1, CCR-2b, CCR-4 y BOB). Esta propiedad de utilización de múltiples correceptores correlaciona con el establecimiento de síntomas de SIDA, y precede a la disminución de la cuenta de CD4 por debajo de 200 células por μl en estos individuos. En contraposición, los virus obtenidos del grupo de LTNP siempre tuvieron tropismo por células con el correceptor CCR-5.

Por otro lado, en diversos estudios se ha buscado establecer una relación entre la presencia del alelo mutante de este correceptor (*ccr5* D32), con fenómenos como la no transmisión al bebé por madres infectadas, la no progresión a SIDA y aun la resistencia a la infección en personas homocigotas para el alelo mutante. Sin embargo, se presentó un informe de un individuo homocigoto *ccr5*D32/*ccr5*D32 infectado por VIH, del cual se aislaron virus capaces de infectar células de donadores tanto con el haplotipo normal (CCR-5/CCR-5) como con el haplotipo mutante (*ccr5*D32/*ccr5*D32), lo cual señala que la condición de homocigosis para este alelo no confiere resistencia absoluta a la infección, y que la transmisión puede ocurrir por otros correceptores distintos del

CCR-5. Aunque Salvatori y colaboradores han informado acerca de una mayor frecuencia del alelo *ccr5*D32 en bebés no infectados, nacidos de madres positivas (4 de 19 casos), este alelo también se encontró en uno de los bebés que sí fueron infectados perinatalmente (1 de 18 casos), lo cual indica que la transmisión madre-hijo puede ocurrir aun en presencia de este alelo mutado.

También se informa que la ARG298 en el asa V3 de la gp120 juega un papel importante en la utilización de los correceptores; este aminoácido se encuentra presente en los VIH-1 genotípicamente divergentes.

Quimiocinas. ¿Se podrán utilizar con fines terapéuticos?

En el Congreso de Vancouver se postuló que las quimiocinas (sustancias que provocan la quimiotaxis y la inflamación en respuesta a la infección) podrían jugar un papel importante en la patogenia del VIH-1. Desde entonces, se ha informado que las b-quimiocinas RANTES, MIP1-a y MIP-1b pueden inhibir la infección de macrófagos, ya que compiten con el virus bloqueando la interacción del mismo con el correceptor CCR-5. Por otra parte, también se sabe que el factor SDF-1 inhibe la infección de linfocitos T CD4+, ya que bloquea la interacción del virus con el correceptor CXCR-4 (fusina). Ante estos descubrimientos *in vitro*, la comunidad médico-científica se encuentra en un dilema: utilizar o no análogos de las quimiocinas como una alternativa de tratamiento antiviral debido al gran riesgo de desencadenar reacciones inflamatorias *in vivo*.

Ante esta disyuntiva, es imprescindible seguir adelante con la investigación básica en torno a los mecanismos precisos de interacción

entre el virus, la célula y las quimiocinas del medio extracelular. Se dedicaron tres sesiones del Congreso a tal objetivo. Así por ejemplo, en un estudio se indicó que las quimiocinas por sí solas no pueden participar en los procesos de inflamación. Para ello, es necesario que las quimiocinas sean presentadas a los correceptores celulares CCR-5 o CXCR-4 en el contexto de aminoglicanos de la matriz extracelular, pues únicamente de esa forma pueden generar la transducción de señales que provocan la quimiotaxis. Tales observaciones han resultado en la fabricación de nuevos análogos de las quimiocinas que sí bloquean la interacción entre el VIH-1 y la célula *in vitro*, pero que no se unen a la matriz extracelular, evitando así la inflamación *in vivo* en individuos sanos VIH-1 seronegativos.

En otros estudios importantes se confirmaron observaciones previas de manera definitiva: al unirse al correceptor celular, las quimiocinas no sólo bloquean físicamente la unión del virus, sino que también inducen la internalización del correceptor por endocitosis. Esto provoca que la célula previamente incubada con quimiocinas exprese menores cantidades del correceptor CCR-5 o CXCR-4 y, por lo tanto, sea menos susceptible a infectarse con el VIH-1. Lo sorprendente de este fenómeno de internalización de correceptores es que los análogos de las quimiocinas también pueden inducirlo.

Por último, en otro estudio se probó el análogo de la quimiocina RANTES (AOP-RANTES) utilizando el modelo murino hu-PBL-SCID. De tal modo, se demostró que el análogo bloquea la infección de cepas monotrópicas *in vivo* sin causar efectos inflamatorios. Aunque ninguno de estos análogos se ha probado a nivel clínico, es muy probable que en los próximos años se puedan apreciar

sus posibles beneficios en pacientes infectados con el virus.

Variabilidad genética. Subtipos, virus recombinantes, virus resistentes... ¿Cuál es su importancia en la transmisibilidad y en la patogenicidad?

Noventa y cuatro trabajos presentados en el Congreso tuvieron relación con la variabilidad de los VIH y subtipos genéticos. Salminen y colaboradores informaron acerca de un estudio filogenético en secuencias completas de cepas del VIH, y determinaron que los 10 subtipos genéticos actuales podrían estar conformados por cinco subtipos "reales" (subtipos B, F, G, H y J), y que el resto de los ahora llamados "subtipos" estaría formado, en realidad, por virus recombinantes. Esta hipótesis es congruente con el trabajo de McCutchan, quien presentó el análisis de secuencias completas de VIH de diferentes regiones, e indicó que algunos de estos "recombinantes" alcanzan una mayor distribución que los subtipos. De aquí se desprende la teoría de que en el corto a mediano plazo, los virus recombinantes serán los que estén provocando la dispersión de la epidemia en el mundo; así lo sugieren los trabajos de Pieniazek y colaboradores, quienes informaron acerca de frecuencias de entre 4% de infecciones duales y 6% de virus recombinantes en Río de Janeiro, Brasil, o el trabajo de Stuart Ray y colaboradores, donde se encontró, al estudiar los provirus de tres individuos VIH positivos en la India, que uno de ellos estaba infectado con virus recombinantes entre los subtipos A y C.

Varios trabajos de Europa occidental indican la introducción de subtipos del VIH-1 diferentes al B en países como Francia, Holanda, Ale-

mania y Suiza. Sin embargo, los casos de infecciones con virus no-B aún están asociados a contactos con personas originarias de lugares con epidemias donde los virus no-B son endémicos.

En América Latina, al igual que en Norteamérica, los virus circulantes son principalmente del subtipo B, aunque en varios informes se indicó la presencia del subtipo F y un caso por virus D en Brasil, a diferencia de lo que ocurre en África y Asia, donde la epidemia está siendo dispersada por virus de los subtipos no-B. En Tanzania se reportan incidencias similares de los subtipos A, C y D; en Camerún y Costa de Marfil notifican al subtipo A como prevalente, pero con presencia de los tipos B, D, F y G.

La discusión sobre si los distintos subtipos virales tienen distinta capacidad de infección y dispersión por diferentes vías de transmisión aún no está resuelta. En un estudio que presentó P. Kanki, realizado con individuos de Senegal, se indica que los individuos infectados por el subtipo A *vs* los infectados por otros subtipos (C, D, G y recombinantes), tienen ocho veces menos probabilidad de evolucionar hacia el SIDA.

En diversos trabajos se ha buscado entender la diferencia entre "inmunotipos", determinados por la reactividad hacia V3, y genotipos o clados. En un estudio en el que se utilizaron 21 anticuerpos monoclonales contra V3 y 56 aislados caracterizados en V3, se encontró que en el grupo M hay siete inmunotipos y que cada uno es reactivo con regiones V3 de dos o más clados. Asimismo, Vasquez-Valls, del Instituto Mexicano del Seguro Social en Jalisco, informa que en el oriente de México más de 90% de los sueros de individuos infectados reaccionan con péptidos de la región C2V3 del subtipo B. En otro estudio se infor-

ma que la subtipificación por inmunotipos tiene una seguridad de 69%.

Sobre los fenómenos de resistencia a antivirales, la mayoría de los trabajos presentados se encuentran en el área B; sin embargo, algunos presentados en el área básica indican que existe un porcentaje no despreciable de transmisión de virus resistentes a inhibidores de transcriptasa en individuos recién infectados: ninguno en Argentina (con sólo 10 pacientes), 13.5% en Sao Paulo y aproximadamente 10% en Alemania e Italia. Los informes indican que hasta ahora la resistencia a inhibidores de proteasa transmitida en infecciones nuevas es muy baja. Se presentan varios trabajos sobre el desempeño de un ensayo disponible para la detección de resistencias a inhibidores de transcriptasa reversa (*Line Probe Assay*, LiPA).

Inmunidad humoral. ¿Cuál es su papel?

La inmunidad humoral desempeña un papel crítico en la prevención y/o modulación de la mayoría de las infecciones virales. En la XII Conferencia Mundial del SIDA se presentaron gran cantidad de estudios que sugieren que los anticuerpos son capaces de prevenir la infección de virus libre, evitar la replicación viral y detener la progresión de la enfermedad. Se informa que los anticuerpos de sueros de pacientes de seroconversión reciente presentan gran actividad neutralizante cuando se prueban con aislados primarios, empleando macrófagos como células blanco. Otra serie de experimentos hechos en chimpancés demostraron que las inmunoglobulinas provenientes de sueros de pacientes infectados con VIH, anticuerpos monoclonales, anticuerpos quiméricos, inmunoglobulinas anti CD4 y anticuerpos humanos monoclonales a gp41 pueden prevenir la infección por VIH. Estos estudios de

protección en chimpancés por inmunización pasiva sugieren un buen método de inmunoprofilaxis *in vivo*, ya sea para prevenir o retardar la replicación viral, o para evitar la progresión hacia la enfermedad.

Por otra parte, también se presentaron estudios realizados en ratones inmunodeficientes reconstituidos con células mononucleares de sangre periférica humana que posteriormente fueron infectados con aislados primarios de VIH. Una semana después de la infección los ratones fueron tratados con altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes, y la replicación viral se midió por copias de ARN. En este estudio se demostró que a pesar de las altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes no se modificó el curso de la infección por el virus, lo que sugiere que se presentan mutantes de escape a la neutralización. Sin embargo, en otro modelo murino en el cual se empleó una combinación de anticuerpos monoclonales contra la región V3 y el sitio de unión a CD4 de gp120, se demostró que se podía prevenir la infección.

Por otro lado, se presentaron algunos estudios encaminados a probar las estructuras antigénicas involucradas en la inducción de anticuerpos que pudieran conferir protección ante la infección; así, se planteó el papel de la glicosilación de las proteínas de envoltura del virus en la modulación y la generación de este tipo de anticuerpos. Se realizó un estudio con tres pacientes y se demostró que existen diferencias intra e interpacientes en el patrón de glicosilación en la proteína de envoltura del virus, lo que dio como resultado marcadas diferencias en la actividad neutralizante de los sueros de éstos hacia virus autólogos y cepas adaptadas en el laboratorio.

Particular interés despertó nuevamente, el estudio de las glicoproteínas gp120 y gp41 como sitios inductores de la respuesta inmune.

Se estableció la correlación entre la respuesta hacia gp41 y varios péptidos que incluyen regiones como C3, C4, C5 de gp120 y la progresión lenta de la enfermedad, así como la reactividad hacia regiones como C1, V3 y C3 de gp120 y la progresión rápida de la enfermedad, de tal manera que se demostró que hay una respuesta humoral diferencial entre progresores lentos y progresores rápidos.

Pinter y colaboradores demostraron que los antisueros de ratas y monos inmunizados con la proteína recombinante que expresa el dominio conservado V1/V2 de gp120, neutralizan un gran número de virus macrotrópicos de los subtipos A, B, C, D y E, lo cual indica que el dominio V1/V2 contiene epítopos que están altamente conservados entre subtipos y que son capaces de inducir una potente respuesta neutralizante ante aislados primarios de VIH.

Todos estos datos, así como una serie de propuestas en ese sentido, se contraponen con la hipótesis de Parren y Burton acerca de que la respuesta de anticuerpos hacia VIH es inducida más por restos virales, lo que ellos llaman *viral debris*, que por viriones o células infectadas.

Inmunidad celular. Sigue demostrándose que ésta puede ser la clave para la protección

Se sigue acumulando evidencia sobre la respuesta inmune celular que sugiere que ésta es una potente arma para controlar y/o suprimir la replicación viral *in vivo*. En estudios recientes se ha demostrado directamente que la respuesta específica citotóxica ocurre con alta frecuencia en individuos infectados y que en la mayoría de estos, está dirigida contra múltiples epítopos, de los cuales muchos se encuentran en regiones relativamente conservadas a lo largo del genoma viral.

Existe una serie de estudios relacionados con la respuesta que presentan los individuos expuestos (ESN, *exposed seronegative*) que no han desarrollado una respuesta de anticuerpos que puede medirse con los métodos empleados actualmente. Hay evidencia de que estos individuos presentan ya sea una respuesta citotóxica mediada por linfocitos CD8+, respuesta linfoproliferativa de linfocitos específica, respuesta de IgA y respuesta de IgG inducible *in vitro*. Varios investigadores han demostrado respuesta específica por CTL en personas de alto riesgo, con actividad sexual sin protección, y cuya pareja se sabe que está infectada. Del mismo modo, Kaul y colaboradores, en un estudio realizado a lo largo de tres años con trabajadoras sexuales, describen actividad citotóxica específica hacia proteínas de la envoltura del virus, comparadas con un grupo control de mujeres con bajo riesgo. En este mismo estudio también se relaciona la actividad específica citotóxica con cierto tipo de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad.

De hecho, Clerici propone revisar los métodos serológicos diagnósticos actuales para definir exposición al virus.

Patogénesis. Esta sigue siendo una de las piedras angulares de la investigación básica

Bentwich y colaboradores informaron que los pacientes de los cuales se aislaron virus de diferentes subtipos (71 virus C y 91 subtipo B) tienen un comportamiento muy similar en cuanto al tiempo de progresión a SIDA, en la disminución de la cuenta de células CD4+ a lo largo del tiempo, en el tipo de marcadores de activación que se expresan en las células mononucleares periféricas de los pacientes infectados con uno u otro subtipo viral, así como un mis-

mo perfil de producción de citoquinas y similar respuesta al tratamiento antirretroviral altamente activo.

En varios trabajos se aborda el papel de las proteínas accesorias del VIH como determinantes importantes de la patogenia, mediante la destrucción y/o alteración de la funcionalidad de las células del sistema inmune. Iwakura y colaboradores han indicado una disminución en el número de células CD4+/CD8+ y un aumento de células CD4-/CD8- en ratones transgénicos que expresan la proteína Vpr del VIH-1, además de que observaron aumento en el número de células apoptóticas en el timo y disminución de células T circulantes en órganos linfoides periféricos, con lo cual concluyen que Vpr induce atrofia del timo y muerte de células T en los órganos linfoides. Zhao y colaboradores afirman que la propiedad de Vpr para inducir apoptosis no está relacionada con su capacidad de mantener a la célula en fase G2 del ciclo celular, ya que mutantes de Vpr que no inducen apoptosis aún son capaces de mantener a las células en fase G2. Otra propiedad que se ha encontrado en Vpr es su capacidad de inhibir la expresión del NFkB, al activar la expresión de su inhibidor IkB. Cuando se inhibe NFkB, no se expresan quimiocinas dependientes de este regulador, lo cual altera la funcionalidad de algunas células. Por otro lado, en el mismo trabajo se indica que Vpr induce apoptosis cuando no hay activación del receptor de células T (TCR).

Otra proteína reguladora del VIH sobre la cual se presentaron numerosos trabajos es nef. Greenway y colaboradores reportaron que la inducción de apoptosis mediada por la proteína celular supresora de tumores p53 (TSP 53) bajo estimulación con luz UV, es inhibida por la presencia de nef y que esto correlaciona con la habilidad de nef para

pegarse a la p53 y bloquear su unión a ADN. Sin embargo, otros trabajos señalan el papel de nef como inductor de apoptosis. Collette y colaboradores señalan que la expresión de nef en células transfectadas induce un retardo en su crecimiento y son muy sensibles a estímulos que desencadenan apoptosis, como lo es el pegado de anticuerpos monoclonales a moléculas de superficie de estas células. Zverev y colaboradores muestran que la proteína nef recombinante es capaz de unirse a células CD4+ infectadas y no infectadas e inducir apoptosis, y que la nef expresada de una clona con una delección de 130 nucleótidos no tiene el efecto de inducir apoptosis. Es probable que estos resultados contradictorios se deban a la utilización de sistemas de estudio y metodologías diferentes, de tal manera que no se pueden generalizar las conclusiones. Además, no es adecuado relacionar estos hallazgos directamente con lo que puede suceder *in vivo*.

Otro informe importante indica que el análisis de clonas completas en el fenómeno de transición de no-progresión a progresión, demuestra cambios en el genoma sólo en el sitio de unión del factor de transcripción Sp 1. Los pacientes que progresan tienen ese sitio completo y funcional, mientras que los que no han progresado hacia enfermedad presentan delecciones en el mismo, que se presupone afectan su actividad.

Desde 1995 se ha aceptado la teoría de que la progresión a SIDA está determinada, en buena medida, por la pérdida de la capacidad del organismo para repoblar al sistema inmune, el cual pierde muchas células durante la infección, ya sea por efecto directo del virus o por la respuesta inmune que éste induce. Existen dos teorías para explicar la pérdida de esta capacidad: una arguye el incremento en la muerte celular, y la otra señala que lo impor-

tante en la patogénesis es la menor capacidad de síntesis *de novo* de células. En apoyo a esta última teoría, Fleury y colaboradores analizaron el número de células CD4+ y CD8+ con marcadores de proliferación (antígeno nuclear Ki67) en individuos infectados y no infectados. Informan que los individuos VIH+ tienen en promedio dos veces menos células CD4+/Ki67+ que los no infectados (menor proliferación de CD4), mientras que en promedio tienen de seis a siete veces más células CD8+/Ki67+.

En algunos trabajos se habla de evidencia a favor de la posible participación de tat en el incremento en la incidencia de Sarcoma de Kaposi o de displasia ano-genital provocadas por virus de herpes o por virus del papiloma humano (VPH). Ensayos *in vitro* mostraron que tat induce la expresión del gen CAT (cloranfenicol-acetil transferasa) cuando se encuentra bajo control de los promotores de la transcripción de los virus VPH-16 y SV40. Este efecto parece mediado porque tat induce la expresión de diferentes factores celulares de la transcripción, los cuales, a su vez, activan los promotores de la transcripción de VPH y de SV40 al interactuar con las regiones de control de la expresión.

Progresión. ¿Existen realmente los no progresores o progresores lentos?

El ser heterocigoto al gen mutante D32ccr-5 no es el único factor que determina si el paciente infectado con el VIH-1 desarrollará SIDA. Se notificó, por ejemplo, que los pacientes heterocigotos y que además expresan los antígenos mayores de histocompatibilidad (HLA) A3, B14, B17 o B27, son 49 veces menos propensos a desarrollar algún síntoma de inmunodeficiencia y, por lo tanto, son progresores lentos. Un progre-

sor lento se define como una persona infectada con el VIH-1 por un mínimo de 10 años, con un valor normal de linfocitos T CD4+ (>500 células/ μ l), con una carga viral baja (< 20 000 copias de ARN viral o 4.3 log), sin haber recibido tratamiento antiviral. Estos pacientes llaman la atención porque es probable que cuenten con un sistema inmune superior al resto de la población infectada. Por otro lado, también es probable que estén infectados con cepas atenuadas del VIH-1.

Por ejemplo, en 1985, ocho habitantes de Sydney, Australia, fueron transfundidos con la misma unidad de sangre contaminada con el VIH-1. Al analizar el genoma del virus que portaban estos pacientes, se descubrieron mutaciones y deleciones significativas en la región nef-LTR. Trece años después de haberse infectado, según datos actualizados en el Congreso, tres de los ocho pacientes transfundidos han fallecido por causas no relacionadas con el VIH-1. Los cinco pacientes restantes son progresores lentos que permanecen totalmente asintomáticos, con niveles normales de linfocitos T CD4+ (>500 células/ μ l) y con carga viral baja o indetectable. Por otra parte, estos cinco pacientes mantienen una respuesta inmune celular favorable, ya que sus linfocitos T proliferan *in vitro* e *in vivo* en respuesta a diversos antígenos virales. El donador de la sangre infectada manifiesta una pérdida significativa de sus linfocitos T CD4+ pero aún no desarrolla SIDA. A raíz de tales descubrimientos, se extendió la búsqueda de virus atenuados a todo el territorio de Australia. Se encontraron 69 pacientes progresores lentos en el estudio, todos ellos con niveles normales de linfocitos T CD4+ y con carga viral baja, aun después de más de 10 años de infección. Por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) de la región nef-LTR, se demostró que la mayo-

ría de estos pacientes portaban virus deletados o una mezcla de virus deletados y virus silvestres.

Es probable que la disminución masiva de los linfocitos T CD4+ se deba no sólo a que éstas se mueran, sino a que también dejan de producirse y la población no se renueva. En los pacientes que progresan hacia enfermedad, la capacidad de renovación *in vitro* (*T cell renew capacity*) disminuye hasta ocho en un lapso tan breve como son los dos años de seroconversión. Los pacientes no progresores, sin embargo, nunca pierden la capacidad de renovar sus linfocitos T. Lo importante también es que los pacientes que ingresan al tratamiento triple combinado (HAART) pueden recuperar su capacidad de regeneración.

Reservorios virales.
Hipótesis de erradicación.
¿Utopía o realidad?

Desde 1997 se reportó que los individuos infectados con el VIH tienen células de larga vida, infectadas latentemente, con virus capaces de replicarse. El hecho de que estas células no estén haciendo virus implica que el sistema inmune no las reconoce y que la terapia altamente activa antirretroviral no las afecta. También se ha demostrado que aun iniciando ésta en un periodo tan temprano, —es decir, a los 10 días de que empiezan los síntomas de la infección aguda por VIH—, no se previene la formación de reservorios latentes de virus. El ADN proviral integrado en las células infectadas puede persistir en ciertos grupos de células cuya vida media es muy larga —300 a 800 días— y que son eliminadas del cuerpo muy lentamente.

La disminución de estos reservorios latentes puede requerir un nivel mayor de supresión de la replicación viral. Se ha demostrado que aun con la supresión total de la viremia plasmática alcanzada durante

las terapias antirretrovirales altamente activas, existe replicación residual. Se ha calculado que será necesario mantener un tratamiento antiviral que no permita la replicación del virus, por lo menos durante ocho años para lograr la erradicación del mismo.

Reconstitución inmune.

¿Apoyo necesario en terapias antirretrovirales?

Se ha estudiado la recuperación del sistema inmune y la producción de citocinas antes y después de terapias antirretrovirales (HAART). En un estudio con 64 pacientes infectados se observó que, después de un año de tratamiento, la población Th1 fue menos susceptible a apoptosis, y que tanto el número como la función de linfocitos T *naive* (CD4+ CD45RA+CD62L+) se restauró. Por otro lado, Gorochoy y colaboradores demostraron que, después de 20 meses de tratamiento, los linfocitos T CD8+ proliferan al grado que se reconstituye el repertorio original en tres de cinco pacientes estudiados.

Pontesilli y colaboradores estudiaron un grupo de seis pacientes antes y después de 42 semanas de tratamiento combinado. Previo al tratamiento, en ninguno de los pacientes se observó una respuesta linfoproliferativa al estimular sus células con diversos antígenos (*C. albicans*, toxoide tetánico, *M. tuberculosis* y péptidos recombinantes del virus). Sin embargo, ya en las primeras 22 semanas del tratamiento se detectaron respuestas linfoproliferativas en los seis pacientes, aunque posteriormente disminuyeron en dos de ellos. En un estudio similar, McElrath y colaboradores confirmaron las mismas observaciones en un grupo de 11 pacientes.

Por otra parte, también se ha estudiado la importancia de la reconstitución inmune en niños infectados por transmisión vertical. Por ejemplo, Vigano y colaboradores estu-

diaron un grupo de 19 niños que recibieron tratamiento combinado durante 12 meses. En ellos se observó no sólo un incremento en su respuesta linfoproliferativa, sino que también se restauró el repertorio de receptores TCR beta, al igual que la relación CD4+/CD8+. Al emplear imágenes de resonancia magnética, se observó que el incremento del volumen del timo en estos pacientes correlacionaba con la reconstitución inmune.

Aspectos diversos

Se ha informado acerca de estudios sobre antivirales con nuevos blancos de acción; así por ejemplo, resultan interesantes los resultados de aquellos antivirales que inhiben la localización nuclear del genoma del VIH afectando la formación del complejo preintegración, paso indispensable del ciclo viral, o aquellos que inhiben la fusión del VIH.

La XII Conferencia Mundial de SIDA se caracterizó por que no hubo avances importantes en el área de diagnóstico y marcadores pronóstico. Destacan únicamente algunos trabajos que presentan los datos de los llamados "combi-ensayos", que permiten detectar simultáneamente tanto anticuerpos anti-VIH como antígeno viral p24 por medio del empleo de ensayos de ELISA en sandwich de tipo doble. La propuesta es que el uso de estos ensayos en bancos de sangre permitirá detectar aproximadamente entre cinco y siete días antes a individuos que ya se hayan expuesto al virus.

Se presentaron diversos trabajos sobre el uso de orina como fluido biológico para realizar diagnóstico. Por otra parte, se presentaron estudios de evaluaciones de carga viral, en especial de los métodos ultrasensibles que detectan menos de 500 copias de ARN/ml de plasma.

Un grupo de Génova presentó datos de una evaluación comparativa de cuatro estuches para cuan-

tificación de carga viral, estudio equivalente al presentado por nosotros en el Congreso Panamericano de Lima, Perú, en noviembre de 1998. Sus datos corroboran todas nuestras conclusiones y sustentan que la nueva prueba de captura de híbridos es rápida, fácil de realizar, con bajos porcentajes de coeficiente de variación y reproducible.

Vacunas

Nuestra única esperanza realista para parar la epidemia de SIDA es una vacuna accesible, efectiva y segura.

Peter Piot. ONUSIDA

Tal vez esta frase, aunada al hecho de que se empiezan ya las pruebas de eficacia aun sin disponer de la vacuna teóricamente ideal, expresa la postura más importante que se tomó durante la Conferencia.

Mientras más de 25 candidatos a vacuna han pasado a pruebas clínicas, sólo tres han avanzado a la segunda fase, y de éstos, únicamente uno está listo para pasar a pruebas de eficacia.

Persisten algunos aspectos tanto técnicos como científicos que dificultan el desarrollo de la vacuna contra el VIH. Por ejemplo, no existe aún la información que garantice cuáles son los factores inmunes que definen una protección adecuada; tampoco se dispone de un buen modelo animal de la enfermedad. Sin embargo, la teoría del empirismo pensante, que sostiene que es necesario evaluar definitivamente candidatos vacunales y no esperar a tener todas las respuestas teóricas antes de empezar, está prevaleciendo.

Diversos trabajos en los que se presentaron aspectos básicos del desarrollo de nuevas vacunas, destacaron los datos sobre vacunas ADN, los cuales emplean algún vector, como el virus de la hepatitis B, para introducir algunos genes del VIH e incluso genes que codifican para citocinas

que regulen adecuadamente el sistema inmune e induzcan el tipo de respuesta que se busca. Un trabajo interesante es el desarrollo de una vacuna "politopo", en la cual se presentan múltiples epitopos de CD8 introducidos en vaccinia y que, al ser administrada a ratones, se logra que todos los epitopos se procesen y se presenten a células citotóxicas. Por otro lado, en varios trabajos se abordó el tema sobre cuál es la vía de

administración óptima para estas vacunas. Se ha observado que, por vía intranasal, los plásmidos incluidos en el vector se diseminan a bazo e hígado muy eficientemente, de tal forma que se detectan cinco minutos después de la administración.

En esta Conferencia se hizo pública la estrategia global para acelerar el desarrollo de una vacuna planteada por la Iniciativa Inter-

nacional para la Vacuna de SIDA (IAIV). Es importante que los países en desarrollo se involucren en la creación de una vacuna contra el VIH, para lo cual es necesario establecer infraestructuras y formar personal capaz de colaborar en este proceso. En México ésta es una tarea en la que deben involucrarse todos aquellos que trabajan en aspectos relacionados con el VIH/SIDA.

Ciencias Clínicas y Atención a la Salud. M. Sigfrido Rangel-Frausto, M.C., M. en C., Samuel Ponce de León-Rosales, M. C., M. en C. *División de Epidemiología Hospitalaria. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.*

Entre los días 28 de junio y 3 de julio de 1998, expertos de todo el mundo asistieron a la XII Conferencia Mundial de SIDA. Durante esos días el concepto producido en la conferencia anterior sobre una posible erradicación del virus, fue seguido por un más moderado y realista concepto de control a largo plazo.

El tratamiento de la infección ha cambiado radicalmente en los últimos años con el advenimiento de medicamentos sumamente potentes que, al inhibir la replicación viral, producen un aumento en las células T CD4+ circulantes; ello, a su vez mejora la capacidad de respuesta inmunológica y disminuye, por lo tanto, el riesgo de infecciones oportunistas y otras manifestaciones que caracterizan al SIDA.

Uno de los datos más relevantes de la Conferencia fue la descripción de una población de células T CD4+ de memoria en reposo, la cual hospeda una población viral en estado de latencia que se integra en el genoma celular como DNA proviral. Este reservorio es refractario al tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA); sin embargo, se

mostró que el tratamiento muy temprano, durante la viremia que caracteriza a la infección primaria, puede disminuir la magnitud del reservorio, en comparación con el TARAA que se administra durante las etapas intermedia y tardía de la enfermedad. Este hecho, por consiguiente, se convierte en el fundamento para sugerir que el mejor momento para la administración del TARAA es lo más pronto posible después de la entrada del virus en el organismo humano. El principal inconveniente de esta propuesta, sin embargo, es que en el presente no se cuenta con un tratamiento que garantice la supresión completa del reservorio durante largo tiempo. La vida media de estas células parece ser muy larga y, por lo tanto, la supresión viral debe mantenerse por muchos años para que al morir la célula y liberarse el virus no se produzca infección. De hecho, una de las conclusiones de la Conferencia es que el reto principal es identificar las estrategias terapéuticas que puedan mantener la supresión durante largo tiempo.

La meta es, entonces, lograr una supresión potente y duradera con el

mínimo de efectos secundarios y mayor apego posible al TARAA. En esta búsqueda se pueden señalar los múltiples trabajos presentados acerca de: nuevos antivirales en combinaciones, entre las que destacan aquellas que no usan a los inhibidores de proteasa en regímenes iniciales permitiendo su uso más tardío; diversas complicaciones relacionadas con el uso de estos antivirales; el impacto que los nuevos tratamientos están causando sobre la presentación y la frecuencia de infecciones oportunistas, y las dificultades para lograr un apego adecuado a las indicaciones.

Pronto el número de antivirales llegará a 15 medicamentos, lo que significa, de acuerdo con lo que plantea Richard Horton, editor de *Lancet*, en su resumen general sobre los aspectos clínicos, que potencialmente pueden usarse 204 combinaciones triples y 1 028 combinaciones cuádruples. Evidentemente no se puede pensar que todos estos posibles tratamientos pueden evaluarse en ensayos clínicos y tenemos que sujetarnos a aquellas combinaciones que efectivamente demuestren beneficio y no a suposiciones.

Como resultado de la potencia de los nuevos tratamientos, la evolución clínica de los pacientes se ha modificado radicalmente y la mortalidad ha disminuido, al igual que los requerimientos de hospitaliza-

ción. Conviene destacar nuestro análisis de la experiencia del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ), con los primeros 1 000 pacientes manejados en la clínica de SIDA, en donde aun antes de que se dispusieran tratamientos con inhibidores de proteasa, se demuestra una significativa mejoría en la supervivencia y en la frecuencia de *P. carinii*, consecuencia de un mejor manejo de profilaxis primaria y del uso de combinaciones de dos inhibidores de la transcriptasa reversa.

Son muchos los ensayos clínicos con antivirales, y un punto importante para su evaluación es conocer la sensibilidad de la cuantificación de la carga viral; no es lo mismo notificar un estudio clínico con evaluación de carga viral con una capacidad de discriminación de 400 copias a uno de 50 copias; sin embargo, en general son presentados como equivalentes cuando no es así. A continuación se exponen algunos de los estudios allí presentados.

Estudios clínicos

Inhibidores de la transcriptasa reversa

Abacavir. Es un análogo de la 2' deoxiguanosina, inhibidor de la transcriptasa reversa, que en estudios clínicos entre sujetos que no han recibido previamente antivirales produce una supresión potente. Se administra en dosis de 300 mg dos veces al día. Sus efectos secundarios más frecuentes son la náusea y el vómito, y habitualmente de intensidad leve a moderada, sin aparente efecto sobre las funciones hepáticas, pancreáticas, renales o de la médula ósea. La alergia se presenta en menos del 3% (Hetherington S, Streel H, Lafon S. Safety and tolerance of Abacavir alone and in combination therapy for HIV-1 infection; cartel 12353). En combinaciones con inhibidores de proteasa, produce un

efecto supresor que parece ser igual con la mayoría de ellos (Mellors JW, Lederman M, Haas D, *et al.* Activity of abacavir combined with protease inhibitors in antiretroviral therapy-naive subjects; cartel 12210). La combinación de abacavir y el nuevo inhibidor de proteasa amprenavir produce una supresión potente de la carga viral con normalizaciones de la relación CD4+/CD8+ en ganglios muy semejante a la encontrada en sujetos normales (Bart PA, Rizzardi GP, Gallant S. Combination abacavir/amprenavir therapy in HIV-1 infected antiretroviral-naive subjects with CD4+ counts >400 cells/ul and viral load >5 000 copies/ml; cartel 12204). En estudios abiertos la combinación con zidovudina y 3TC produce supresión de la carga viral en seguimientos de hasta 72 semanas entre pacientes sin historia de tratamiento previo (Staszewski S, Katiama C, Harrer T *et al.* Abacavir combination therapy in HIV-1 infected adults: Durability to 72 weeks; cartel 12212). Al administrarse en niños con historia previa de uso de antivirales, la combinación abacavir + 3TC + zidovudina fue superior que la de 3TC+zidovudina con buena tolerancia y mínima toxicidad (Van Dyke R, Saenz-Llorens X, *et al.* ABC/3TC/ZDV is superior to 3TC/ZDV in HIV-1 infected therapy experienced children; cartel 12255), y además no es necesario modificar su dosis en casos de insuficiencia renal (Thompson M, Torres G, Enstrom T. Single-dose plasma profiles of abacavir in HIV-1 infected individuals with renal failure; cartel 42278). En un pequeño número de niños, los dos tratamientos anteriores produjeron una supresión viral adecuada en la concentración en líquido cefalorraquídeo de VIH-1 (Saenz-Llorens X, Castrejon MM, Castano E, *et al.* 3TC/ZDV+Abacavir reduces CSF HIV-1 RNA in HIV-infected children; cartel 12252).

Inhibidores no nucleósidos

Una de las novedades más importantes fueron las presentaciones de estudios con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNIRT); estos últimos, en combinaciones con inhibidores nucleósidos (NIRT), producen supresiones de la carga viral que al parecer podrían ser comparables con las producidas con inhibidores de proteasa. Una de las preguntas más importantes es la duración de la supresión y los efectos secundarios.

Nevirapina. Es un inhibidor no nucleósido que se administra 200 mg/día por 14 días y posteriormente se aumenta a 200 mg dos veces al día. La administración de 400 mg/día en una sola dosis fue motivo de la presentación de un cartel, donde se demostró que la concentración producida del medicamento es adecuada para producir supresión durante las 24 horas (Dusek A, Hall D, Lamson M. Once-daily dosing of nevirapine: A retrospective, cross-study analysis; cartel 12360). En estudios publicados previamente se demostró la utilidad de nevirapina en combinación con zidovudina y 3TC para el tratamiento de pacientes que no habían recibido tratamiento antiviral; la duración de ese estudio fue de 52 semanas (INCAS). En Ginebra se presentó la continuación del estudio en el que los pacientes fueron invitados en forma abierta a continuar con nevirapina. La mediana de seguimiento presentada fue de 159 semanas, y se demostró una continuada supresión de la carga viral y una elevación de CD4+. Cabe destacar que el grupo de pacientes con zidovudina/ddI, que al terminar INCAS cambiaron a un esquema con nevirapina, tuvieron menos respuesta [Montaner JS, Reiss P, Cooper D. Long-term follow-up of patients treated with nevirapine

(NVP) based combination therapy within the INCAS trial; cartel 12368]. En estudios abiertos en la Gran Bretaña, el uso de nevirapina en combinación con NIRT produjo una disminución de la carga viral; en este grupo de pacientes (n= 500) la respuesta no estuvo relacionada con los niveles basales del virus o el de los CD4, y fue igualmente adecuada en pacientes que habían recibido previamente inhibidores de proteasa. No obstante, en concordancia con otros datos de la literatura, en pacientes que habían recibido previamente medicamento, el cambio de antivirales a aquellos que el paciente no había recibido se acompañó de una mejor respuesta (Fiher M, Pozniac AL, Churchill DR, *et al.* The efficacy and safety of nevirapine in clinical practice: experience in over 500 patients in the UK; cartel). Uno de los problemas más importantes es el apego al tratamiento; la combinación de 3TC + ddI + nevirapina en dosis única c/24 hrs, que en estudios clínicos tiene buena respuesta virológica y clínica, podría ser una alternativa en pacientes de bajo apego como drogadictos intravenosos y otros, inclusive podría ser administrada en forma supervisada [Haberl A, Gute P, Carlebach A. Once-daily therapy (NVD/ddI,3TC) for the IVDU HIV-infected population of the Frankfurt HIV-cohort; cartel]. Combinaciones con otros medicamentos fueron igualmente efectivas; por ejemplo, la combinación de nevirapina con stavudina y un inhibidor de proteasa como nelfinavir produjo disminución de la carga viral y elevación de los CD4 sostenida a las 50 semanas de tratamiento [Skowron G, Leoung G, Yen-Lieberman B. Stavudina (d4T), nelfinavir (NFV) and nevirapine (NVP): Suppression of HIV-1 RNA to fewer than 50 copies/ml during 50 weeks of therapy].

Una de las propuestas actuales en relación con la nevirapina es que

se use como esquema de primera línea en combinación con otros NIRT. En combinación con d4T y ddI (Raffi F, Reliquet V, Francois C, *et al.* Stavudine-didanosine-nevirapine: A convenient highly active triple combination for first line antiretroviral therapy), NVP fue efectivo para reducir la carga viral y aumentar los linfocitos CD4+; sin embargo, al igual que en otros estudios, el seguimiento no fue suficientemente largo para evaluar la duración de la supresión, ya que la mediana de seguimiento fue de 10 semanas; a las 8 semanas, 85% tenía <50 copias/ml. Para que pueda considerarse de primera línea este esquema, además de probar una supresión sostenida, es importante demostrar que, después de que no hay respuesta al medicamento, aún se conserva intacta la inhibición por inhibidores de proteasa. En un estudio Curry y colaboradores demostraron *in vitro* que, en cepas altamente resistentes a nevirapina, aún existe respuesta a los inhibidores de proteasa [Curry R, Hussain S, Robinson P. Retained effectiveness of protease inhibitor (PI) therapy (Rx) following "Protease sparing" nevirapine/nucleoside (NVP7nuc) combination therapy; cartel 12231].

Efavirenz. Es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa que actualmente se encuentra en la fase III del desarrollo clínico. Efavirenz, en combinación con ritonavir,

produce elevación de las concentraciones plasmáticas de ambos, lo cual apoya su coadministración; sin embargo, deberá vigilarse intolerancia a ritonavir y, si ocurre, deberán disminuirse las dosis [Fiske WD, Benedek IH, Joseph JL. Pharmacokinetics of efavirenz (EFV) and ritonavir (RIT) after multiple oral doses in healthy volunteers; cartel 42269]. Durante el Congreso se presentaron los resultados de cuatro estudios clínicos: en dos de ellos en combinación con indinavir por 16 y 72 semanas [Isaacs R, Havlir D, Pottage J. Sixteen week follow-up of indinavir sulfate (IDV) administered Q8 hours (H) versus Q12H in combination with efavirenz (EFV); cartel 12290. Riddler S, Kahn J, Hicks C. Durable clinical anti-HIV-1 activity (72 weeks) and tolerability for efavirenz (DMP 266) in combination with indinavir (IDV); cartel]. En ambos estudios la tolerancia fue buena y se produjo supresión de la carga viral en pacientes con más o con menos de 100 000 copias. Los pacientes tuvieron elevación de los linfocitos CD4+. En otro estudio doble ciego de efavirenz + indinavir, e indinavir + placebo en pacientes que estaban recibiendo inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, la disminución de la carga viral <400 copias fue mayor en aquellos que recibieron cuatro medicamentos 85.3% vs 66.2% después de 24 semanas de tratamiento (Fessel WJ, Haas DW, Delapenha RA. A phase III double-

ESTUDIOS

Combinación	Pacientes	Seguimiento	Efecto
NFV + AZT + 3 TC	13	26 semanas	Eficaz
NFV + SQV + d4T + 3TC	40	16 semanas	Eficaz
NFV + IND + DLV	25	24 semanas	Eficaz, diarrea, fatiga, náusea y exantema

Fuente: Hecht FM, Smith D, Cooper D *et al.* Treatment of primary HIV infection with nelfinavir, zidovudine and lamivudine; cartel 12197. Squires KE, Currier JS, Clark R. A study of the effects of HIV positive women with combination nelfinavir and saquinavir stavudine and lamivudine; cartel 12305. Lyle L, Strebel G. Effect of nelfinavir/indinavir/delavirdine in HIV patients with extensive antiviral experience.

blind placebo controlled, multicenter study to determine the effectiveness and tolerability of the combination of efavirenz and indinavir *versus* indinavir; cartel 22343). En el otro estudio clínico, se administró efavirenz en combinación con zidovudina y 3TC, y la respuesta fue adecuada cuando se usaron dosis de 600 mg/día.

Delavirdine. Es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa. Se administra en dosis de 400 mg tres veces al día en combinación con NIRT. En un estudio abierto en combinación con zidovudina e indinavir [DLV + ZDV + IDV (400 mg) *vs* DLV + ZDV + IDV (600 mg) *vs* ZDV + 3TC + IDV (800 mg)] se encontró que los tres regímenes disminuyen la carga viral y que los tratamientos que incluyen delavirdine son tan efectivos como la combinación de ZDV + 3TC + IDV; sin embargo, este estudio tuvo una duración de tan sólo 16 semanas (Sargent S, Para MF, Cox SR. Plasma viral load reduction in an open label randomized study of resciptor in combination with zidovudine and two dose levels of indinavir compared to zidovudine, lamivudine and indinavir in HIV-1 infected individuals; cartel).

Inhibidores de proteasa

Nelfinavir es un inhibidor de proteasa altamente efectivo. Un gran número de estudios en combinaciones con NIRT y NNIRT se presentaron en Ginebra. En todas las investigaciones las combinaciones con nelfinavir produjeron una disminución sostenida de la carga viral y aumento de los CD4+. Los efectos secundarios fueron diarrea y astenia.

Combinaciones de antivirales

Los inhibidores de proteasa son los medicamentos más potentes disponibles en contra del VIH-1, por lo que

han sido motivo de estudio entre los mismos las combinaciones que podrían ser sinérgicas. En uno de los estudios presentados se analizaron combinaciones de ritonavir con saquinavir, indinavir, nelfinavir o amprenavir, siendo sinérgica la combinación con saquinavir. No sólo eso, sino que en otro estudio el seguimiento de pacientes por 72 semanas con esta combinación produjo niveles no detectables de VIH-1 en 90% de los pacientes. La administración de 400 mg de ambos medicamentos dos veces al día parece ser la mejor posología (Molla A, Chernyavskiy T, Vasavanonda S, *et al.* Synergistics anti-HIV activity of ritonavir and other protease inhibitors in the presence of human serum; Mellors J, Jadopur AJ, Cameron DW. Ritonavir-saquinavir in protease inhibitor naive patients after 72 weeks.)

Se presentaron también combinaciones de antirretrovirales con hidroxiurea. En estudios *in vitro* la combinación de hidroxiurea con ddI es sinérgica, no así con AZT o ddC. Se presentaron los resultados de la combinación ddI + hidroxiurea comparado con ddI solo; en este estudio no se observó ningún beneficio con la combinación de hidroxiurea. En combinaciones con indinavir + ddI, se observó una adecuada supresión viral; desafortunadamente no tenían grupo control, por lo que el papel de la hidroxiurea es aún debatible.

Otros compuestos

La búsqueda de nuevos mecanismos que permitan tener una supresión más adecuada y con menos posibilidades de resistencia es una de las razones para buscar nuevos compuestos; en este grupo se encuentran los inhibidores de la importación al núcleo del genoma del VIH-1 (Haffar O, Smithgall M, Glushakova S *et al.* Novel anti-retroviral compounds that inhibit nuclear localization of HIV-1 genome; cartel 12370).

Existen también nuevos inhibidores de la transcriptasa reversa, incluyendo los guanosin dialoxanos, que inhiben potentemente la replicación viral *in vitro*, aun en aislados resistentes a AZT o 3TC, con ninguna citotoxicidad aparente y poca inhibición de las DNA polimerasas (Kiefer LL, Liberman IL, Borroto Esoda K *et al.* b-D-2-6 Diaminopurine dioxolane is a prodrug of dioxolane guanosine a novel inhibitor of HIV-1 replication).

Conclusión

El uso de TARAA ha cambiado profundamente la epidemiología de las infecciones oportunistas y la supervivencia de los pacientes. En Francia, en un estudio poblacional, el uso de combinaciones dobles y triples fue seguido de una disminución en la incidencia de la mayoría de las complicaciones asociadas a esta enfermedad; sin embargo, la incidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfoma, neumonía bacteriana y tuberculosis no disminuyó en la misma proporción. No obstante, el seguimiento aún no es suficientemente largo para poder evaluar totalmente a TARAA.

TARAA no es desde luego la solución del problema de infección por VIH, ya que la recuperación de la función inmunológica ha producido activación de infecciones latentes en pacientes con coinfección por virus de hepatitis C; en algunos estudios, la mejoría en la relación CD4/CD8 se acompañó de un aumento en la actividad de hepatitis C [Pialoux G, Landau A, Eliaszewicz. Rapidly evolving hepatitis C virus infection in HIV-coinfected patients treated with HAART; cartel 22243. Rutschman OT, Hirshell B, Negro F. Lack of effect of long term TARAA on hepatitis C (HCV) viremia; cartel 22238]. Esto mismo ha sido descrito en infecciones por citomegalovirus, *Mycobacterium avium* y *P. carinii*, por

lo que será necesario el tratamiento específico de la infección. La leucoencefalopatía multifocal progresiva también progresa independientemente de TARAA, y la intensificación del tratamiento parece no ser efectiva, por lo que deberán buscarse alternativas para el tratamiento [Fichtenbaum CJ, Tantisivivat WP, Tebas DB. The occurrence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in HIV infected persons taking highly active anti-retroviral therapy (HAART); cartel 32199].

Un punto que es motivo de particular interés es el mejor momento de suspender la profilaxis en aquellos pacientes que incrementan sus conteos de linfocitos CD4 en respuesta al TARAA. La inquietud obedece a la posibilidad de que las

células CD4+ incrementadas no sean completamente funcionales, lo que requiere de continuar la profilaxis; sin embargo, diversos grupos han notado la disminución en infecciones oportunistas y prefieren suspender los tratamientos preventivos para disminuir la cantidad de medicamentos y mejorar potencialmente el apego al tratamiento antiviral. Será necesario contar con seguimientos más largos idealmente comparativos para resolver esta situación.

Aunque grandes avances se han producido gracias a la cada vez mayor número de antivirales disponibles, aún existen muchas preguntas no contestadas en relación con el manejo del paciente VIH positivo, especialmente en lo que toca a la capacidad de respuesta de los gobiernos, la sociedad,

las instituciones académicas y la industria farmacéutica ante el cada vez más numeroso grupo de pacientes que no tienen acceso a tratamiento. Horton se lamentó de lo irónico y vergonzoso que resultó el lema de la Conferencia (*Bridging the gap*), pero para quienes lo vivimos cotidianamente fue sólo un poco más de lo mismo. En el término más general tenemos ya una evolución clínica radicalmente diferente entre aquellas poblaciones con acceso a una atención médica adecuada y con medicamentos suficientes, contra aquellas otras, las más, que seguirán enfrentando las mismas complicaciones y tiempos de sobrevida que se presentaban antes del advenimiento de los tratamientos antivirales.

Ciencias Epidemiológicas, Prevención y Salud Pública. José Luis Valdespino Gómez, M.C., M.S.P., Ma. de Lourdes García García, M.C., Dra. en C. *Instituto Nacional de Salud Pública.*

Epidemiología global del SIDA

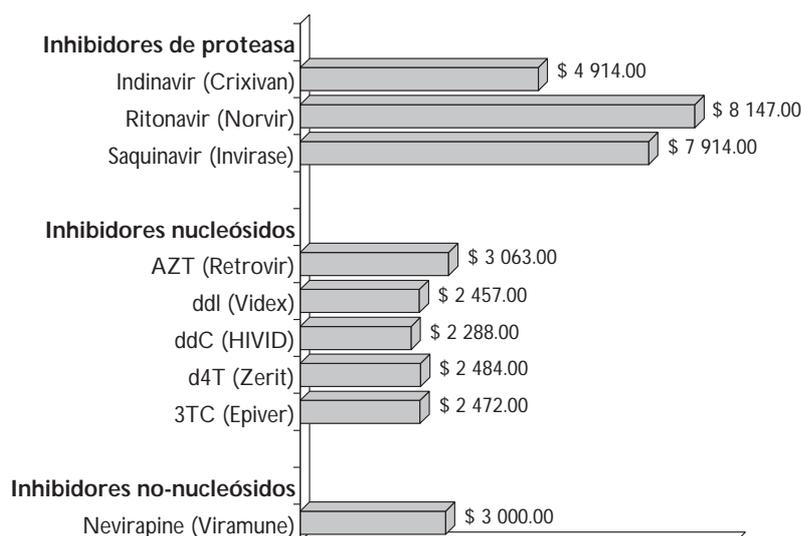
El tema principal de la Conferencia fue "Acortar la distancia" y muchos de los participantes se refirieron a esta distancia como la diferencia que existe respecto a la epidemia de VIH/SIDA entre los países desarrollados y los países en desarrollo. En particular se hizo referencia al acceso a medicamentos (figura 1). Mientras que en los países en desarrollo los medicamentos antivirales han mejorado notablemente la calidad de vida de los sujetos que viven con VIH/SIDA, en otras regiones del mundo no solamente se carece de acceso a estos medicamentos, sino a otros más esenciales como los que se usan para el tratamiento de la tuber-

culosis o el paludismo. En el terreno de la prevención, Peter Piot, director ejecutivo del Programa Conjunto de las Naciones Unidas para el VIH/SIDA (ONUSIDA), se refirió a que la distancia se acortará de acuerdo con los esfuerzos que se hagan para reducir la diseminación del virus, en sus propias palabras, "la mayor distancia en SIDA es la que existe entre lo que sabemos que se puede hacer y lo que efectivamente estamos haciendo".

El Programa de las Naciones Unidas para el VIH/SIDA y la Organización Mundial de la Salud estiman que, para fines de 1997 más de 30 millones de personas estaban infectadas con el VIH y que 11.7 millones de individuos habían fallecido a consecuencia de esta enfermedad

(cuadro I). El virus se disemina a una velocidad escalofriante, causando casi 16 000 nuevas infecciones por día. Durante 1997 ocurrieron 5.8 millones de nuevas infecciones a pesar de que el conocimiento sobre el virus y sus mecanismos de prevención han tenido mayor difusión que antes. Durante ese mismo año, 2.3 millones de personas fallecieron por esta causa. La tasa de mortalidad en adultos se ha duplicado en algunos lugares del mundo y el virus es la causa principal de muerte en adultos de muchos otros países. El VIH/SIDA se ubica entre las 10 primeras causas de muerte en el ámbito mundial y muy pronto se colocará entre las primeras cinco, desplazando a otras enfermedades como las diarreicas.

Aproximadamente 600 000 niños se infectaron con VIH durante 1996, la mayoría por medio de sus madres antes o durante el nacimiento, o bien, a través de la lactancia. El número de niños menores de 15 años que han vivido o viven con VIH des-



Fuente: International AIDS Vaccine Initiative. Scientific Blueprint for AIDS Vaccine Development, 1998

FIGURA 1. COSTO ANUAL ESTIMADO DE MEDICAMENTOS ANTI VIH

de el comienzo de la epidemia a fines de 1970 ha alcanzado casi los 3.8 millones, de los cuales 2.7 millones ya han fallecido.

Las infecciones por el virus del SIDA se concentran en los países en desarrollo; 89% de las personas con VIH viven en el África subsahariana y en los países en desarrollo de Asia, regiones que representan menos de 10% del producto interno bruto en el plano mundial.

El aumento en el número de nuevas infecciones varía de acuerdo con cada país. El crecimiento de la epidemia es considerable en Asia, Europa oriental y el sur de África. En América Latina el problema es mixto; mientras que en algunas naciones el número de casos se ha elevado rápidamente, en otras ha permanecido estable. En países como Uganda o Tailandia se ha logrado establecer programas preventivos eficaces, lo cual ha impactado el número de casos.

En América Latina el problema se asemeja a lo que ocurre en países industrializados. Los grupos en ma-

yor riesgo son los hombres que tienen prácticas sexuales no protegidas con otros hombres y los usuarios de drogas que comparten jeringas. En México, se han realizado estudios que demuestran que 30% de los hombres con prácticas homosexuales están infectados. En este mismo país, entre 3 y 11% de los usuarios de drogas intravenosas han adquirido el virus, mientras que en Argentina y Brasil prácticamente la mitad de los usuarios de drogas intravenosas están infectados.

La frecuencia de infecciones en mujeres ha ido aumentando, lo cual indica la multiplicación de la transmisión heterosexual. En Brasil, en 1986 la proporción hombre/mujer en los casos de SIDA era de 17 a 1, mientras que en 1998 fue de 4 a 1; una cuarta parte de los 550 000 adultos infectados por VIH en Brasil son mujeres. En toda la región éstas representan una quinta parte de la población infectada.

Existen evidencias de que la infección se ha extendido hacia grupos más pobres y con menos años de

educación formal. Por ejemplo, en Brasil la mayoría de los sujetos que se infectaron al principio de la epidemia tenían educación secundaria o universitaria; en la actualidad 60% de personas con SIDA tienen solamente educación primaria.

Se estima que 1.3 millones de personas están infectadas con el VIH en América Latina y el Caribe. La prevalencia de infección entre mujeres embarazadas es de 1% en Honduras y de 3% en Porto Alegre, Brasil. En 1993, 8% de las mujeres embarazadas de Haití estaban infectadas. Cifras similares se han encontrado también en República Dominicana.

En Estados Unidos de América (EUA) el crecimiento de la epidemia es diferente de acuerdo con las categorías de exposición. Durante 1994, la incidencia de casos aumentó en todos los grupos. La primera caída en el número de casos se observó en hombres con prácticas homosexuales, entre quienes disminuyó en 2% durante 1995 y en 11% durante 1996. Entre los usuarios de drogas intravenosas se observó un crecimiento de 5% anual hasta 1996, año en que disminuyó en 5%. Asimismo, entre los heterosexuales se observó un crecimiento de 15% anual hasta 1995; para el año siguiente la velocidad de crecimiento de la enfermedad disminuyó en 7% (figura 2).

Tipos de epidemias

Durante la Conferencia se describieron tres tipos de epidemias de VIH/SIDA: las explosivas, las enmascaradas y las emergentes. Un ejemplo de epidemia explosiva es la observada en los migrantes, y se ha caracterizado por la introducción tardía del virus, su rápido crecimiento y el gran número de casos ocurridos. La prevención y el control de estas epidemias debe considerar varios aspectos; por ejemplo, en el caso de las investigaciones y los programas sobre SIDA y migración se recomendó considerar tres variables: el país

Cuadro I
ESTIMACIONES GLOBALES SOBRE LA EPIDEMIA DE VIH/SIDA
PARA FINES DE 1997

Personas con infecciones nuevas por VIH en 1997	Total	5.8 millones
	Adultos	5.2 millones
	Mujeres	2.1 millones
	Niños <15 años	590 000
Número de personas con VIH/SIDA	Total	30.6 millones
	Adultos	29.4 millones
	Mujeres	12.2 millones
	Niños <15 años	millones
Muertes por SIDA en 1997	Total	2.3 millones
	Adultos	1.8 millones
	Mujeres	800 000
	Niños <15 años	460 000
Número total de muertes por SIDA desde el comienzo de la epidemia	Total	11.7 millones
	Adultos	9.0 millones
	Mujeres	3.9 millones
	Niños <15 años	2.7 millones

Número total de huérfanos por SIDA desde el comienzo de la epidemia 8.2 millones

Definido como niños que perdieron a su madre o ambos padres debido al SIDA cuando tenían menos de 15 años.

Fuente: UNAIDS/WHO. Report on the global epidemic. Junio de 1998.

de origen de los migrantes, el proceso de migración mismo y el país de destino.

Las epidemias enmascaradas se caracterizan por tasas de prevalencia estables, pero tasas de incidencia diferenciadas de acuerdo con los grupos de población. Una tasa alta de mortalidad puede ocultar tasas altas de incidencia. En algunas regiones se han observado tendencias decrecientes en la mortalidad como consecuencia del uso de medicamentos (figura 3). El impacto de la terapéutica antirretroviral combinada se ha observado en varias regiones. En otros países se ha generalizado el uso de la profilaxis postexposición, cuyo impacto no es posible evaluar aún. En el caso de la exposición ocupacional, el tratamiento profiláctico incluye medicamentos antirretrovirales e inhibidores de la transcripta-

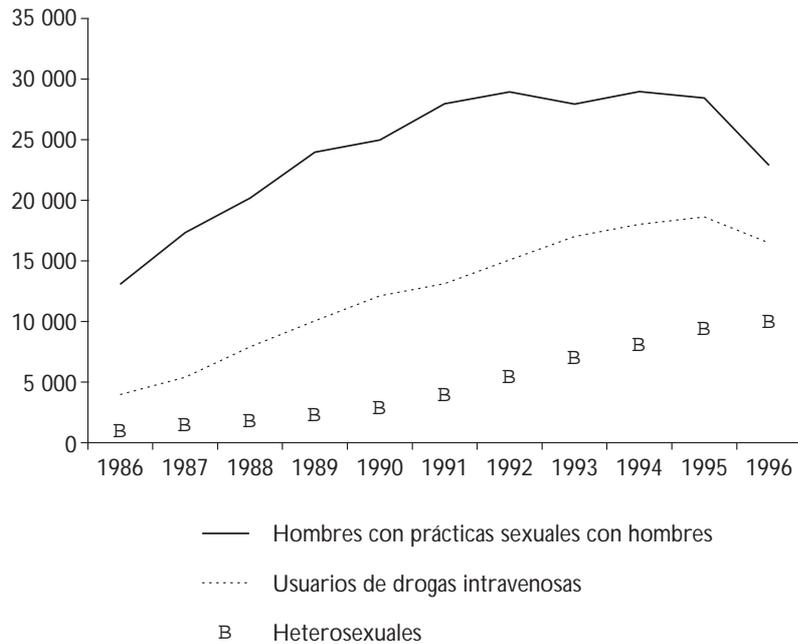
sa reversa del tipo de los nucleósidos dobles. El seguimiento de las cohortes de individuos que se someten a este tratamiento todavía deja mucho que desear. La profilaxis postexposición en caso de exposiciones no ocupacionales es ya una realidad. En los estudios presentados se analizó la evaluación del proceso, el apego al tratamiento, la capacidad para conocer el estado de infección de la fuente de exposición y el seguimiento. Estas características variaron de acuerdo con el tipo de población y el tipo de exposición.

Las epidemias emergentes se caracterizan por prevalencias bajas, pero tasas de incidencia crecientes, en subgrupos o regiones. Se recomendó considerar la posibilidad de expansión a otros subgrupos, pero la evolución de estas epidemias es incierta. Un ejemplo de este tipo de

epidemia es la que se presenta en mujeres trabajadoras del sexo y sus clientes. Se señaló la necesidad de realizar un seguimiento cercano en la población general y en grupos de riesgo, así como la importancia de entender las causas de diseminación del virus en estos subgrupos y de determinar la vigencia de los mecanismos de tratamiento y prevención; además se consideró la posibilidad de desarrollar programas de intervención que incluyan la participación de las personas involucradas.

Factores políticos y económicos y su impacto en la prevención

En esta reunión, a diferencia de lo que ha ocurrido en las anteriores, se hizo particular énfasis en materia de políticas. En la sesión "Políticas detrás de las regulaciones sobre SIDA" se presentaron estudios de caso de tres países: Sudáfrica, Rusia e India. Helen Schneider, de Johannesburgo, hizo notar las dificultades que enfrenta un estado en transición como el Sudafricano para realizar acciones de prevención. A pesar de la adopción de un plan nacional sobre SIDA, en aquel país no se ha logrado avanzar debido a la presencia de barreras como la falta de coherencia y continuidad en un gobierno en reestructuración, la falta de liderazgo y compromiso políticos, conflictos entre las organizaciones no gubernamentales y las gubernamentales, y el énfasis en los escándalos alrededor del SIDA por parte de la prensa. Schneider presentó alternativas de solución como los programas de atención a enfermedades de transmisión sexual y la difusión de programas televisivos, preventivos y didácticos como las telenovelas. Radhika Mamasubban, de la India, señaló que en ese país vive la mayoría de las personas infectadas por VIH de Asia. Señaló que allá los obstáculos principales a los que se enfren-



Fuente: Centers for Disease Control and Prevention.
Trends in the HIV/AIDS Epidemic, 1998

FIGURA 2. INCIDENCIA DE SIDA SEGÚN CATEGORÍA DE RIESGO EN EUA

tan los esfuerzos de prevención son las turbulencias políticas, las decisiones regionales y no federales en materia de salud y la exclusión de los temas de sexualidad del discurso público. Veleriy Chervyakov señaló los problemas existentes en Rusia, donde las tasas de infección se han incrementado seis veces y la mitad de las infecciones ocurren en usuarios de drogas intravenosas. Entre los problemas que existen en ese país están los factores culturales, los prejuicios contra las prácticas de sexo seguro, la falta de información en el personal de salud y los problemas organizacionales para la detección de la infección en el ámbito poblacional.

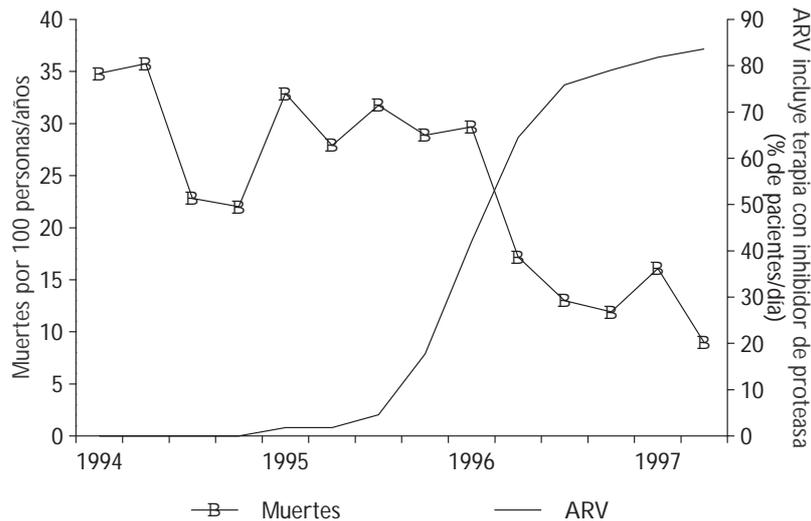
Marina Mahathir expuso la ponencia "Prioridades para los financiamientos públicos, crisis en el

liderazgo nacional", donde señaló la situación que se ha presentado en el Sureste asiático después de la crisis económica. En Malasia, por ejemplo, en 1995 se destinaron a la prevención 1.8 millones (moneda local), mientras que en 1998 solamente se asignaron 129 000. Mahathir recomendó como áreas prioritarias para el otorgamiento de apoyos financieros: la prevención dirigida a los más necesitados (usuarios de drogas intravenosas, trabajadores del sexo); la cooperación extra-fronteras para asuntos migratorios y el intercambio de recursos; la prevención, la atención y el apoyo a mujeres; mayor involucramiento de las personas que viven con SIDA en políticas y programas de prevención; estudios sobre los beneficios económicos a largo plazo de la atención al proble-

ma, y estudios sobre el impacto de la epidemia del VIH/SIDA en la salud de la población.

Se discutió la importancia que tiene el hecho de que la comunidad participe para que se tomen en cuenta aspectos éticos y se obtengan compromisos políticos en las áreas relativas a vacunas, condón femenino y desarrollo de microbicidas. Se comentó la necesidad de iniciativas del sector privado, colaboraciones multisectoriales y compromisos firmes de financiamiento por parte de instituciones multilaterales, donadores bilaterales y gobiernos de países en desarrollo apoyados por préstamos de contingencia. La Iniciativa Internacional por la Vacuna contra el SIDA, ha impulsado el desarrollo y la aceptación de otras vacunas en países en desarrollo. Tan sólo en el área relacionada con el condón femenino se presentaron más de 30 estudios acerca de su aceptación, de las posibilidades que tiene de reutilizarse y de su efectividad para proteger a las mujeres de enfermedades de transmisión sexual.

Se presentaron desarrollos metodológicos como las evaluaciones rápidas, el uso de varias fuentes y el uso de inducción para evaluar el impacto de las medidas preventivas. Se discutió la necesidad de realizar estudios de costo-beneficio que evalúen el impacto de la terapia anti-retroviral combinada sobre los años de vida ajustados por calidad. En los países en desarrollo el uso de los antivirales no ha mostrado ser costo-efectivo y existen problemas en lo que se refiere a las políticas de definición de precios. Se discutió el significado de "base comunitaria" ante la necesidad de definir con mayor claridad cuáles son las comunidades, sus capacidades y su diversidad. En un estudio llevado a cabo en Australia se demostró el uso de la "seguridad negociada" como una



Fuente: Palella et al., NEJM 1998;26:338-360. Citado en: UNAIDS/WHO. *Report on the global epidemic. Junio 1998*

FIGURA 3. MORTALIDAD EN PACIENTES CON LINFOCITOS CD4<100 Y USO DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES (ARV) INCLUYENDO UN INHIBIDOR DE PROTEASA EN ESOS PACIENTES. EUA, 1994-1997

estrategia de sexo seguro exitosa. El riesgo que están dispuestos a correr los hombres jóvenes que tienen prácticas sexuales con otros hombres está todavía en discusión. Por lo menos en dos estudios se obtuvieron resultados contradictorios al respecto, aunque se señaló que no se puede etiquetar *a priori* a estas comunidades. Se habló, asimismo, de la importancia de configurar redes que puedan utilizarse para comprender la epidemia y elaborar modelos.

Aspectos de la vigilancia epidemiológica

La discusión en torno a modelos y predicciones reveló que el problema no es el mal uso de la información, sino más bien la falta de utilización de los datos. Se discutió sobre la conveniencia de no elaborar modelos complejos en tanto no se tengan varios años de información epidemio-

lógica y conductual. Se identificó el análisis de las redes sexuales como una herramienta útil para comprender a la persona infectada, el cambio de la estructura, la configuración y el comportamiento de riesgo, así como los patrones de socialización y las matrices. Se identificó también la necesidad de usar esta red en la evaluación y los modelos.

Además, en la Conferencia se señaló que se han presentado por lo menos dos "generaciones" de vigilancia en salud pública. La vigilancia epidemiológica de "primera generación" tenía la desventaja de no ser representativa y de no alcanzar a las poblaciones vulnerables. Un estudio realizado en Zambia comparó la utilidad del sistema de vigilancia centinela con las encuestas poblacionales de infección por VIH realizadas en la misma población. Se encontró que la vigilancia centinela proporcionaba resultados similares

en cuanto a prevalencia global, pero sobrestimaba la prevalencia en ciertos grupos de edad. Los sistemas de vigilancia de "segunda generación" deberán ser más específicos por país, proporcionar datos de incidencia más que de prevalencia, recolectar datos conductuales, tener una cobertura apropiada y, donde sea posible, evaluar sitios centinela. Cuando se habló de normas y regulaciones se subrayó la importancia de factores externos como la deuda, los cambios en el liderazgo internacional sobre SIDA y los factores internos de cada país. Se identificó que el compromiso político es fundamental para diseñar programas efectivos y sustentables. Se señaló que es oportuno adoptar posiciones que faciliten la aplicación de intervenciones eficaces basadas en datos reales. Se concluyó que el reto principal es lograr la integración y el desarrollo de innovaciones, alcanzar a los grupos desprotegidos, asegurar la participación comunitaria y tener voluntad política para manejar situaciones específicas.

Hombres con prácticas homosexuales

En varios estudios se señaló que las comunidades *gay* están afrontando problemas complejos de manera exitosa. A partir de una investigación realizada en Berlín, se encontró que el grupo con menores prácticas de riesgo era el de jóvenes de entre 16 y 21 años, lo cual señala que la asociación entre riesgo y edad es compleja. Un estudio hecho en Australia encontró que la negociación del sexo seguro es una estrategia que resulta exitosa. Asimismo, se reconoció la importancia de promover la consejería y la detección voluntarias y el acceso a este recurso. En un estudio de cohorte que se realiza en Amsterdam, se encontró que las pérdidas múltiples no se asocian con un

aumento en las prácticas de riesgo y de hecho fortalecen la convicción de los hombres homosexuales de continuar con prácticas de sexo seguro.

Salud reproductiva y SIDA

La transmisión perinatal del VIH, en lo que se refiere a la salud de la mujer, fue el tema más discutido durante la Conferencia. Se presentaron avances sobre el tratamiento, así como los riesgos de la lactancia, los factores culturales, la falta de servicios para las mujeres y la ética en los ensayos clínicos controlados con placebo. Se aseguró que el carácter explosivo de la epidemia entre usuarios de drogas intravenosas en Europa oriental tiene implicaciones dramáticas para la continuación de la transmisión perinatal.

Desde 1994 la profilaxis con AZT ha convertido a la infección perinatal con VIH en una enfermedad prevenible en los países industrializados. En esta Conferencia se presentaron informes sobre una disminución de 50% en la tasa de este tipo de transmisión en una población de Tailandia que no practicó la lactancia; utilizando un tratamiento más corto de AZT por vía oral durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto mismo, se generó la posibilidad de proteger a los recién nacidos de la infección en los países en desarrollo. Se estimó que dicha disminución se explica en gran medida por el debilitamiento que produce AZT en la carga viral durante el parto. A partir de un estudio realizado entre una población que practicó la lactancia en Costa de Marfil, se encontró que la tolerancia al AZT era buena, pero la adherencia al componente intraparto era el principal problema. Se solicitó a las mujeres que tomaran el medicamento al inicio del trabajo de parto y, luego, cada tres horas, pero la preocupación de que los esposos y otros miembros de la familia pudieran sospechar su es-

tado de infección influyó para que muchas mujeres no se beneficiaran del componente más útil del régimen. Los progresos técnicos están siendo bloqueados por miedo al rechazo y a la discriminación. Lynn Mofenson, de EUA, informó que el tratamiento con AZT resultó efectivo para prevenir la transmisión vertical aun en mujeres con enfermedad avanzada y que habían utilizado previamente el medicamento. También dijo que la operación cesárea resulta en tasas de transmisión de 1 y 5%. Las implicaciones de este hallazgo no son claras y la autora previno sobre el hecho de que las mujeres infectadas que se someten a cirugía pueden tener mayor riesgo de infecciones y otros problemas, particularmente en países en desarrollo donde los recursos pueden ser inadecuados.

La transmisión posnatal durante la lactancia continúa constituyendo un problema. La tasa de adquisición de infección en niños con pruebas negativas durante los primeros tres meses de vida fue de 7.4% en un estudio y de 9.6% en otro realizado a los 24 meses de vida. La profilaxis durante el embarazo produce más niños susceptibles de adquirir la infección a partir de la lactancia, pues existe la posibilidad de que se presente un rebote en la carga viral, con un aumento en la concentración de virus en la leche materna, después de suspender el AZT.

Se requiere con urgencia de estudios sobre las prácticas y preferencias durante la lactancia, además de informes sobre el impacto de otras opciones como acortar la duración de la lactancia, la alimentación mixta y el uso de sustitutos de la leche, para incidir en la disminución de la morbilidad y la mortalidad infantiles. Para lograr que evitar la lactancia constituya una estrategia de prevención de VIH, se requiere que las madres tengan acceso a agua lim-

pia para preparar las fórmulas artificiales y que el costo de éstas sea accesible; asimismo, es necesario considerar los factores culturales.

Se informó que la limpieza del canal del parto reduce la posibilidad de transmisión del virus en los casos con más de cuatro horas de ruptura de membranas, además de prevenir infecciones. Con estos estudios se evidenció el hecho de que 40% de las mujeres no cuentan con personas capacitadas que las atiendan durante el trabajo de parto y que 30% no tiene atención prenatal adecuada.

Un estudio controlado con placebo, aleatorizado, realizado en Tanzania, encontró que la administración de multivitámicos redujo de manera significativa los resultados adversos tales como las muertes fetales, el bajo peso y el nacimiento pretérmino. Estos resultados llevaron a la conclusión de que el control de la transmisión vertical debe basarse en el fortalecimiento de los programas de atención prenatal que beneficien a todas las mujeres embarazadas y a sus hijos. Con este propósito se hizo un llamado para evaluar los recursos, la infraestructura, la aceptabilidad y los costos. Las estrategias nacionales para prevenir la transmisión vertical deben promover la salud materno-infantil, respetar los derechos humanos y formar parte de una estrategia más amplia que incluya la prevención de las enfermedades de transmisión sexual y el VIH.

Erica Gollub presentó un trabajo realizado en una clínica de enfermedades de transmisión sexual en EUA, donde se proporcionó a las mujeres una jerarquía de estrategias para reducir el riesgo, incluyendo el uso de condones masculinos y femeninos, diafragmas y espermicidas para reducir el riesgo de contagio. Se encontró que en aquel país existe rechazo a los métodos de barrera, así como desconocimiento y no

aceptación para la colocación intravaginal de sustancias y aditamentos.

Usuarios de drogas intravenosas

El problema de la transmisión de VIH a través del uso de jeringas en usuarios de drogas intravenosas es enorme, particularmente en el Sures-te asiático y en Europa oriental.

Enfermedades de transmisión sexual y SIDA

La base del control de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) continúa siendo el manejo integral de los pacientes, el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuados complementados con medidas de prevención. Se sigue avanzando en el desarrollo de pruebas diagnósticas de bajo costo y en áreas de bajos recursos, como lo demostró el estudio realizado en Mwanza durante 1998; el manejo sindromático continúa siendo exitoso. Sin embargo, se requiere que exista un suministro continuo de medicamentos efectivos y baratos.

En un estudio realizado en Rakai se demostró que mediante tratamiento masivo, si bien se redujo la tasa de incidencia de ETS, no se logró reducir la correspondiente a la infección por VIH en las comunidades que recibieron tratamiento, en comparación con las comunidades no tratadas. Esta falla se atribuyó a que existían tasas altas de ETS que no recibían tratamiento, que existía una frecuencia muy alta de exposición a VIH y a que el riesgo atribuible poblacional de ETS era bajo. Si se hubieran erradicado todas las ETS, la tasa de transmisión en Rakai se hubiera reducido en 30%. La vaginosis bacteriana ocasionaba la mitad de las ETS; después de excluir esta entidad, erradicar las ETS restantes habría reducido la incidencia de VIH solamente en 15%. La difi-

cultad de poner en práctica las propuestas derivadas del estudio de Mwanza y el fracaso del estudio de Rakai en el intento de reducir la incidencia de VIH son ensombrecedores. Se debe continuar integrando los servicios de atención a las ETS con los de atención primaria y los de salud reproductiva.

Flichman, de Argentina, consideró usar tampones vaginales en lugar de hisopos cervicales para el diagnóstico de las ETS. Se encontró que el método era efectivo y aceptado por las mujeres. Schacter, de EUA, señaló que las pruebas diagnósticas deben ser baratas (menos de un dólar), rápidas, (menos de una hora y, de preferencia, menos de treinta minutos) y estables (que no requieran refrigeración). Entre las pruebas disponibles o en estudio que cumplen estos criterios están la tira reactiva para sífilis (98.5% de sensibilidad), el cuadro para clamidia (84% de sensibilidad), el FemExam para vaginosis (80% de sensibilidad) y los hisopos vulvares o auto insertables (90% de sensibilidad).

Tuberculosis y SIDA

Se hizo énfasis en la tuberculosis multirresistente y en la necesidad de involucrar a la comunidad en las medidas de control. Chaisson informó sobre los resultados de un ensayo clínico, aleatorizado y controlado de alcance internacional, sobre quimio-profilaxis antituberculosa en sujetos coinfectados con VIH y tuberculosis; en él participaron investigadores del Instituto Nacional de Salud Pública. Los resultados modificarán las recomendaciones de los Centros para la Prevención y el Control de las Enfermedades de EUA, en el sentido de que el esquema de dos meses con rifampicina y piracinamida es tan eficaz como el esquema de 12 meses con isoniacida para prevenir la tuberculosis en estas personas. Asimismo, García presentó evidencia de los

problemas de manejo que surgen en el tratamiento de pacientes con SIDA y tuberculosis, así como el mal pronóstico que tienen estos enfermos.

Avances tecnológicos de apoyo a la epidemiología

Los principales avances en el campo del desarrollo tecnológico se presentaron en el área de desarrollo de pruebas rápidas. En Uganda, estas pruebas permitieron proporcionar consejería y resultados en dos días; se utilizó la prueba Capillus para tamizaje y la de Serocard para confirmación. Ello también se ha aplicado entre mujeres embarazadas para decidir el uso de profilaxis con anti-retrovirales; sin embargo, en este campo se requiere de mayor discusión. En el ámbito de la medición de carga viral se proporcionaron datos que confirman que se debe incluir este parámetro para determinar una nueva definición de no progresores a largo plazo. También se presentaron datos que indican diferencias entre hombres y mujeres en la progresión a largo plazo, de acuerdo con un estudio comparativo sobre casos que desarrollaron SIDA antes de 1996 y controles que no lo habían desarrollado al tiempo del análisis. Se concluyó que se requiere utilizar criterios diferentes de acuerdo con el género con el fin de determinar el tiempo apropiado para iniciar el tratamiento con antirretrovirales.

En el terreno de la producción de vacunas, los investigadores manifestaron optimismo hacia el hecho de que pueda desarrollarse una vacuna eficaz. Varias observaciones apoyan esta postura. En primer lugar, pocos individuos se han expuesto en repetidas ocasiones al virus sin haberse infectado. Su habilidad para resistir la infección no está ligada con variaciones genéticas que influyan sobre sus propias células para ser infectadas con el virus; más bien se asocia con respuestas inmu-

nes específicas contra el virus, en las que están involucradas los linfocitos T citotóxicos. En una sesión en la que se discutieron los obstáculos en torno a los ensayos clínicos de vacunas, se estableció que existen varias interrogantes, particularmente las que tienen que ver con los factores asociados a protección, la posibilidad de crear protección intercepas virales, el valor de los modelos animales y la urgencia de probar nuevos conceptos frente a la necesidad de realizar los ensayos clínicos, aunque la vacuna ideal no esté todavía disponible. Se informó que un estudio de eficacia Fase III para probar una vacuna gp120 con cepa del subtipo B inició en julio de 1998; en él se reclutaron 5 000 hombres homosexuales y mujeres discordantes, parejas de personas infectadas en EUA. Cuando se llevó a cabo la Conferencia estaba en proceso la aprobación de un ensayo similar para realizarse en Tailandia, en el que se utilizaría una vacuna mixta que incluía las cepas B y E y que daría inicio en el otoño de 1998.

Ética y SIDA

El aumento de casos de VIH/SIDA en muchos países establece el imperativo ético de adelantar en varios aspectos; sin embargo, deben resolverse dificultades en el diseño, la implementación y las consecuencias de los ensayos clínicos con el objeto de proteger los derechos y el bienestar de los participantes. La aplicación de principios éticos en los ensayos de vacunas puede servir para ensayos clínicos con microbicidas, estrategias de tratamiento de ETS de base poblacional y pruebas del condón masculino y femenino.

En el caso de los ensayos de vacunas se llevaron a cabo consultas regionales en Brasil, Tailandia y Uganda tras las conferencias mundiales de SIDA realizadas en Washington (1988) y Ginebra (1989),

donde se llegó al consenso de que era necesario obtener el consentimiento informado individual de los sujetos para su participación en los ensayos y con el fin de aclarar previamente los mecanismos de revisión científica y ética correspondientes. Se aceptó que se realizaran ensayos de vacunas en países menos desarrollados antes que en países industrializados, lo cual implicó un cambio en las políticas establecidas previamente.

Sin embargo, los participantes en la reunión de Ginebra no pudieron llegar a un consenso en lo que se refiere al nivel del tratamiento que se debe proporcionar a los participantes de un ensayo de vacuna que resultaran infectados durante la prueba. Algunos argumentaron que se debería ofrecer "el mejor tratamiento conocido" de acuerdo con las guías internacionales del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOM). Otros argumentaron a favor de que se proporcionara lo que calificaron como un estándar más realista, es decir, "el mejor nivel de tratamiento posible de conseguir desde el punto de vista práctico". Puesto que no fue posible conciliar estos dos puntos de vista y para no dejar el asunto sin resolver, los participantes acordaron dejar a un lado, por el momento, el requerimiento de establecer un estándar y optaron por una solución de "procedimiento"; ésta consistió en dejar la decisión sobre el tratamiento a los países en los que se desarrolle el ensayo, de acuerdo con los financiadores del mismo. El resultado es que en cada país se definirán los estándares de acuerdo con la propia situación. Sin embargo, en ningún caso el país huésped y el financiador podrán decidir sobre un nivel de tratamiento más bajo que "el mejor nivel de tratamiento posible de conseguir desde el punto de vista práctico".

Se llevaron a cabo varias presentaciones sobre aspectos éticos rela-

cionados con la investigación, y la mayoría tuvo que ver con la realización de ensayos clínicos en países en desarrollo.

La sesión "Ciencia y ética" atrajo mucho público, y destaca el hecho de que ésta haya sido la única de toda la Conferencia en la que hubo réplica. En esta ocasión se invitó a Hoosen Coovadia, de Sudáfrica, a responder a la presentación de Lurie, quien habló sobre "Aspectos no éticos adicionales relacionados con estudios de transmisión vertical en países en desarrollo"; ahondó en los datos de un artículo suyo publicado en el *New England Journal of Medicine*, donde discutió los aspectos éticos involucrados en la realización de estudios controlados con placebo de AZT en mujeres embarazadas de países en desarrollo. De este modo, Lurie y sus colegas iniciaron una campaña para asegurar que todas las mujeres embarazadas reclutadas en ensayos clínicos tuvieran acceso a por lo menos algún tipo de medicamento antirretroviral efectivo para reducir la transmisión perinatal del VIH. En su presentación, Lurie habló sobre otras prácticas no éticas en países en desarrollo. Como ejemplo, señaló que en el estudio ACTG 076 original se obtuvo un subanálisis que mostró una reducción de dos tercios de la transmisión vertical en mujeres que recibieron AZT durante sólo siete semanas en promedio. Esta resultó ser la misma duración del tratamiento con AZT en muchos ensayos clínicos que se están comparando con placebo, aspecto que no se aclara en el formato de consentimiento informado que se pone a consideración de las mujeres participantes. Añadió que en ninguno de los ensayos se había contemplado que las mujeres continuaran teniendo acceso a AZT después de la finalización de los estudios. En tercer lugar habló sobre una investigación realizada en Tailandia que no ofrecía AZT a mujeres embarazadas,

aunque los investigadores tailandeses habían interrumpido su propio ensayo controlado con placebo en enero de 1996. Lori Stoltz, de Canadá, expuso la ponencia "Desarrollo de políticas sobre VIH/SIDA y embarazo que respeten la ley, la ética y los derechos humanos"; hizo una revisión de las leyes canadienses y de cómo se aplican entre las mujeres y los niños, a la luz de la discusión reciente sobre las pruebas de VIH y la consejería obligatorios para prevenir la transmisión vertical. En la ley canadiense el feto no tiene derechos legales y debe ser tratado como parte de la mujer embarazada. Asimismo, la salud del niño no puede utilizarse como razón para obligar a la mujer a cambiar su conducta.

Valdespino, por su parte, habló sobre las "obligaciones éticas y morales cuando los ensayos clínicos terminan". Entre 1993 y 1996 en la Ciudad de México los autores participaron en un ensayo clínico para quimioprofilaxis sobre la tuberculosis. Valdespino señaló lo sucedido a los participantes después de que el estudio terminó y habló sobre la responsabilidad moral de los investi-

gadores para con ellos al final del ensayo. Hizo notar que 82% de los participantes no tendrían acceso inmediato a diversos servicios como la realización de CD4, la atención primaria o la consejería psicológica después de la terminación del ensayo clínico. Aclaró que aun cuando se siguieron las regulaciones éticas y se lograron los objetivos científicos, "los investigadores nos sentimos frustrados, puesto que consideramos que el compromiso moral con los participantes va más allá de los aspectos legales. Se deben discutir los principios éticos y las obligaciones morales hacia los participantes de ensayos clínicos cuando éstos terminan", y señaló la necesidad de establecer regulaciones sobre todos los compromisos de los investigadores y las agencias financiadoras con los participantes.

Comentarios finales

Durante la Conferencia se dieron algunas buenas noticias en lo que se refiere a las intervenciones mediante programas de intercambio de jeringas. Se encontró que el temor de

que este tipo de programas resultaran contraproducentes por propiciar redes sociales en las que se facilitarían las prácticas de alto riesgo resultó infundado. Destacaron los programas de Madras, India y Bangladesh en los cuales se utilizó la estrategia de crear redes comunitarias en apoyo a la prevención de la transmisión de VIH en usuarios de drogas intravenosas. Asimismo, se presentaron otros dos proyectos exitosos realizados en Sydney, Australia, y en California, EUA, dirigidos a las parejas de hombres bisexuales. El proyecto realizado en Brasil, en el que se consideraron 12 programas de intercambio de jeringas, mostró la posibilidad de extender este tipo de programas al resto de América Latina.

A pesar de los progresos tecnológicos que se han logrado, la epidemia de VIH/SIDA continúa avanzando. Es necesario conjuntar los esfuerzos y habilidades, el coraje y la determinación en el ámbito mundial para renovar los compromisos en la lucha contra esta epidemia.

Ciencias Sociales y del Comportamiento. Ana Luisa Liguori, M. en C. *Fundación MacArthur*.

Presentación Plenaria

Me gustaría comenzar agradeciendo a los organizadores de la Conferencia, a todos aquellos que realizaron presentaciones orales en Track D y por medio de carteles, a los voluntarios y al equipo de asesores que trabajó conmigo en la preparación de este informe.

Si tuviésemos que señalar el aspecto más importante sobre la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida desde la última Conferencia Internacional sobre el

SIDA, ésta sería indudablemente la aparición de nuevas terapias antirretrovirales dramáticamente más efectivas, así como la posibilidad de una vacuna. Esto ha tenido implicaciones enormes para los documentos presentados en Track D. Sin embargo, estos desarrollos médicos nos sitúan ante una *paradoja dolorosa*. Mientras más avanza la investigación clínica, la brecha, entre aquellos que pueden pagar el mejor tratamiento y aquellos que no lo pueden hacer se hace más grande. Este fenómeno está sucediendo al interior

de cada país y en el ámbito internacional; nos recuerda que los individuos, sin importar su género, sexualidad, clase, credo o condición social, tienen derechos humanos básicos, incluyendo el derecho a la salud. Y, tal y como se señaló en la ceremonia de apertura, el énfasis no debe recaer sobre el retraso o la búsqueda de la solución *perfecta*; al contrario, la prioridad deberá ser actuar *ahora mismo*, para poder reducir las desigualdades de las que se alimenta la epidemia y las injusticias creadas por el SIDA.

El advenimiento de *tratamientos novedosos y más efectivos* crea nuevas preguntas acerca de cambios en la conducta –no sólo en cuanto a la

adopción de prácticas sexuales y de uso de drogas más seguras, sino también en mantenerlas vigentes en el tiempo. Por ejemplo, ¿las noticias sobre las nuevas terapias han hecho que las personas tengan un menor deseo de practicar el sexo más seguro o el uso más seguro de drogas? Sobre esta cuestión, las pruebas presentadas en la Conferencia, no son nada claras. Se dieron referencias contradictorias en cuanto a los efectos que tiene el avance en tratamientos sobre los cambios en conducta—algunos estudios indican un aumento en riesgos, mientras otros no lo establecen. Queda claro que en este campo se requiere urgentemente de más investigación.

Surge una serie de cuestiones relacionadas a la *adherencia*. Los niveles de no-adherencia a las drogas de tratamiento, registradas en Track D, varían de 35 a 43%. Hay que identificar las diferencias entre individuos adherentes y no adherentes, con algunos estudios que intentan definir los perfiles psicológicos. Aún y cuando esto pudiese ser valioso, no deberá utilizarse como un parámetro para decidir quién tendrá acceso a tratamiento, ni deberá distraernos de la comprensión de los problemas que surgen con regímenes de tratamiento cada vez más complejos. Durante la Conferencia, diversos estudios mostraron que la intervención conductual puede, sin embargo, ser efectiva en el apoyo a personas que deben ingerir una combinación compleja de drogas.

Se discutió ampliamente cómo son afectados por la epidemia los *países más pobres*. Una y otra vez se ha demostrado que la prevención primaria sigue siendo el medio más efectivo para controlarla, y esto resulta ser particularmente evidente en países pobres y en comunidades socialmente desfavorecidas. Esta es una de las razones del porqué las ciencias sociales y conductuales son tan importantes en el caso del SIDA,

ya que tienen el potencial de decirnos qué combinación de factores funciona mejor bajo qué circunstancias y con qué grupos.

Los programas de prevención con *jóvenes*, presentados durante la Conferencia, muestran que se ha fomentado, en forma creciente, el enfoque basado en la comunidad, con la participación directa de los jóvenes y otros protagonistas cruciales. Un enfoque preventivo combinado (en las palabras de Peter Priot), se utiliza típicamente en estos programas. Esto incluye intervenciones múltiples en un medio ambiente propicio para el cambio. Además, existe evidencia de que los programas bien diseñados e implementados, de educación sexual *no* llevan a un incremento de la actividad sexual, sino que reducen significativamente los riesgos. Aun en las circunstancias más difíciles, las intervenciones realizadas para reducir los daños entre la *población que utiliza drogas inyectadas*, son vistas como un componente clave en los esfuerzos por prevenir el SIDA.

Para que la efectividad tenga duración y para que se adapte a una variedad de necesidades, estos programas deberán ir más allá del acceso a jeringas y agujas, para incluir asesoría, servicios sociales, una reducción en riesgos sexuales y el acceso a tratamiento de drogadicción, especialmente los programas de sustitución, tales como el de la metadona. Los derechos humanos de los consumidores de drogas deberán de ser respetados, especialmente en situaciones de prisión. Se necesita más investigación sobre los diversos aspectos legales y éticos que están involucrados en el trabajo con poblaciones que consumen drogas inyectables, así como en programas de ayuda para consumidores de drogas seropositivos. Una amplia variedad de carteles abordó la conducta sexual de riesgo asociada al uso de alcohol y otras drogas, indicando la

necesidad de una intervención enfocada en reducir los riesgos sexuales para las poblaciones y los ambientes en los que las drogas son utilizadas. Durante las presentaciones, una consideración importante fue la que se hizo acerca de los factores sociales, políticos y culturales que han contribuido al rápido crecimiento global del uso de drogas inyectables.

Los programas de prevención, referentes al *trabajo sexual*, están buscando, cada vez más, satisfacer las necesidades de los clientes, así como la de las trabajadoras del sexo. Se ha puesto mayor énfasis en conferir poder a las trabajadoras del sexo por medio de la educación impartida por sus coetáneos u otros medios. Además, es importante subrayar que los mensajes generales de prevención no son responsables de la diseminación de las ETS. Los derechos y la dignidad de las trabajadoras del sexo deberán quedar establecidos en las políticas de salud pública. Sigue existiendo una seria negligencia en el trabajo con hombres que venden sexo.

Los programas orientados a *hombres gay activamente homosexuales* ya se están llevando a cabo en una serie de países del mundo desarrollado, y se han obtenido éxitos con mucha dificultad. Estos programas reconocen que el respeto de los derechos humanos de los *gay* y los homosexuales activos son una condición previa del éxito. Sin embargo, en muchos países, este respeto aún tiene que alcanzarse. Los esfuerzos de prevención siguen siendo saboteados por la persecución de la homosexualidad, considerada como ilegal. Las comunidades *gay* de Occidente se están enfrentando a problemas nuevos y diversos en la promoción de salud, pero tienen cada vez más acceso a tratamientos y recursos. Las organizaciones no gubernamentales de países en desarrollo, que trabajan con hombres homosexuales activos, se enfrentan a los mismos problemas

en comunidades de pocos recursos, que otros promotores sociales.

La descripción que se hizo de los programas de prevención durante la Conferencia, permitieron entrever que ésta *realmente* funciona. A lo largo de los años, se ha acumulado una riqueza de conocimientos, y entre ellos las estrategias de prevención son las que mejor funcionan. Sin embargo, existen enormes brechas entre este conocimiento y las acciones tomadas por los gobiernos. El control de la epidemia requiere de que crucemos dicha brecha a tiempo. Estas barreras incluyen la falta de voluntad política derivada de restricciones económicas y/o pseudomorales, y de un deseo de demorar programas e intervenir hasta que se encuentre una solución de prevención perfecta.

También escuchamos acerca de ciertos factores que pueden cambiar a las *políticas gubernamentales* y dirigirlas hacia la búsqueda de soluciones más adecuadas para enfrentar al SIDA; por ejemplo, procesos de democratización en países como Sudáfrica, o una abrumadora evidencia que convenza a los gobiernos de que tiene sentido escuchar la opinión de los expertos. Varias sesiones en Track D ejemplificaron los obstáculos y factores asistenciales que conforman los programas de prevención del SIDA en diferentes países.

En la mayoría de los presupuestos nacionales existe tensión entre la proporción de recursos destinados a la prevención y la cantidad de recursos invertidos en asistencia. Esto se refleja en la *calidad de la asistencia* que es ofrecida a las personas con VIH/SIDA, misma que difiere dramáticamente entre el Norte y el debilitado Sur. Sin embargo, aun con la evidencia de la creciente brecha entre ricos y pobres, también hay noticias esperanzadoras. La sesión acerca de la participación comunitaria en cuanto a prevención y asistencia, comenzó con una visión generalizada de

que ya existe un consenso real respecto a que la participación comunitaria es esencial para obtener una respuesta efectiva, no sólo como una táctica o estrategia, sino como una participación en sí y para sí.

Ejemplos y modelos de *participación efectiva comunitaria* en cuanto a la prevención y la asistencia, provinieron de Senegal y Tanzania, en apoyo de la PWA, de Tailandia y Brasil. Tal vez las noticias más esperanzadoras surgieron de un estudio, en una sesión de Track B, acerca del acceso a asistencia en sociedades pobres en recursos. De Uganda, Burkina Faso, Tailandia e India hubo evidencia de que los programas, basados en la asistencia comunitaria, incrementaban el promedio y la calidad de vida. A ello se suman algunos programas muy exitosos del Norte desarrollados durante la mitad de los años ochenta concretamente, mejores diagnósticos, profilaxis, acceso a antibióticos y otros tratamientos, así como asistencia paliativa. Los conferencistas también presentaron datos sobre costos, los cuales demostraron un impacto significativo, dentro de infraestructuras médicas débiles, de aproximadamente 20 dólares por persona/mes para gente que entraba en el sistema con síntomas avanzados, así como un nivel tan bajo de dos dólares por persona para mantener una asistencia básica.

Desde la última Conferencia, uno de los temas más notables y que causaron mayor interés fue el de *género y análisis de género*. Esto se reflejó no sólo en una comprensión más sofisticada de la vulnerabilidad de las mujeres, sino también en una sesión dedicada exclusivamente a cuestiones de la sexualidad masculina. También aprendimos que un mayor acceso de las mujeres a los recursos clave de la sociedad, como el salario, las habilidades, la educación y el apoyo social, podrá llevar a un balance de poder más igualitario.

Desgraciadamente, este reconocimiento aún *no* ha influido sobre el diseño y la implementación de muchas intervenciones de prevención y asistencia. Más aún, existen muy pocos ejemplos acerca de cómo cambiar las normas socioculturales, económicas y políticas para incrementar el acceso de las mujeres a recursos críticos.

Aun cuando se hicieron varias referencias al *condón femenino*, queda claro que continúa siendo algo así como un "método de boutique", es decir, una opción accesible a sólo unos cuantos. A la vez que incrementemos la accesibilidad a este método, deberemos alentar el desarrollo de otras tecnologías que aumenten las opciones para la mujer.

En esta Conferencia aprendimos que es el financiamiento, y no la ciencia, la barrera que impide el desarrollo de un *producto microbicida* que transforme radicalmente las formas de prevención. También aprendimos, por medio de una encuesta con 4 000 mujeres de 11 países en el ámbito mundial, que existe enorme interés para que se ponga a disposición del público un microbicida efectivo. ¿Qué hará falta para obtener los recursos necesarios para el desarrollo de este producto que incidiría en la protección de mujeres, hombres y niños del VIH y otras infecciones sexualmente transmisibles?

La falta de financiamiento para la investigación microbicida, existente pese a la demanda de los consumidores, es otro ejemplo más de lo que se llamó durante la Conferencia, *la paradoja del consenso efectivo y la ausencia de acción*. El hecho de superar la barrera entre lo que conocemos y lo que debemos hacer requiere de un activismo sofisticado de proporciones matizadas. Tal y como se aclaró en las presentaciones por medio de Track D, ello debe basarse en información confiable, planeada cuidadosamente, estar enfocada y con metas definidas. Con

gran utilidad, podrían explotarse los lineamientos de *los instrumentos internacionales de derechos humanos*, que nos permiten responsabilizar a los países miembros por sus acciones u omisiones. Hay mucho que aprender acerca de los éxitos logrados en el pasado por los movimientos internacionales de mujeres, de las trabajadoras del sexo y por el respeto a los derechos de los *gay*.

Durante la planificación de la Conferencia se vio en los derechos

humanos el camino para salvar todas las barreras. Y son precisamente éstos, incluyendo los derechos económicos y el derecho a la salud, los que nos ofrecen los retos complejos que nos esperan. *En nombre de la dignidad humana, por el bienestar de las generaciones futuras y por aquellos que viven y han muerto por el SIDA, debemos anteponer estos principios como nuestro principal escudo.*

Me gustaría terminar refiriéndome a la manera en que el filósofo

español Fernando Savater una vez le explicó a su hijo por qué había dedicado su propia vida al estudio de la ética. El dijo:

“Creo que toda ética digna de ese nombre parte de la vida y se propone reforzarla, hacerla más rica (...) Lo que me interesa no es si hay vida después de la muerte, sino que haya vida antes. Y que esa vida sea buena, no simple sobrevivencia o miedo constante a morir.”