

Cuarenta años de pandemia

Mateo Medina Chvatal y María Teresa Rugeles L.

Este año se cumplen cuarenta años desde la aparición de los primeros casos reportados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y treinta y ocho años desde que el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) se describiera como su agente causal. Y si bien ahora el mundo es azotado por un coronavirus pandémico de rápida dispersión y la comunidad científica se centra en dar respuesta contra él, es importante hablar sobre la pandemia que ha estado y se mantendrá con nosotros por más tiempo.

Según datos de finales de 2019, 75.7 millones de personas han adquirido la infección desde el inicio de la epidemia, de los cuales casi 33 millones han fallecido por enfermedades relacionadas con el SIDA.¹ En 2019, el 48 % de nuevos casos registrados de infección por VIH correspondieron a mujeres y niñas, y de los 38 millones de personas que vivieron con el virus en el mismo año, cerca de 2 millones eran niños entre 0 y 14 años. A pesar de que estas cifras son preocupantes, la respuesta para brindar asistencia y tratamiento ha sido insuficiente, pues solo 26 millones de personas tienen acceso a la terapia antirretroviral, según reportes de mediados de 2020.¹

En 1987 se dispuso del primer medicamento antirretroviral y nueve años más tarde entró en vigencia el uso de la terapia antirretroviral de gran actividad, lo que se constituyó en uno de los hitos más importantes en la historia de la infección. El uso extensivo de dicha terapia y las continuas apariciones de nuevos antivirales, gracias a la intensa investigación científica, han aumentado en forma considerable la expectativa y calidad de vida de las personas

infectadas con el VIH-1. Sin embargo, el impacto económico y social de esta pandemia ha sido devastador. La fuerte desinformación en sus inicios llevó a la discriminación de los enfermos, incluso por parte de las familias. De hecho, con la aparición de los primeros tratamientos, el virus dejó de ser el principal enemigo, al ser ampliamente superado por los prejuicios, el rechazo y la discriminación social. Esto llevó a que las personas infectadas decidieran vivir su enfermedad en el anonimato, situación que continúa en muchos países, y ha dificultado la prevención y el control de la epidemia a nivel global. Por esto, la comunidad científica ha enfocado sus esfuerzos en disminuir esta brecha social mediante la optimización de los esquemas de tratamiento y las estrategias para disminuir la transmisión. En 1994, por medio de un ensayo clínico, se estableció el protocolo para reducir, en forma significativa, la transmisión del virus de madre a hijo.² Este, junto con la prevención de la infección por derivados sanguíneos, son los mejores ejemplos del control que se puede lograr de la transmisión del VIH-1.

En 1996 se creó el Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el Sida (ONUSIDA), lo que ha facilitado la lucha y la colaboración global para hacer frente a la peor epidemia del siglo xx, que continúa cobrando vidas en la actualidad.³ Con la aparición, en 2001, de los medicamentos genéricos, se establecieron plantas de producción de estos en diversos países, incluido Colombia, y desde entonces se ha aumentado la cobertura y facilitado la prevención de la infección, pues un paciente tratado de forma adecuada es una fuente menos de infección. Posteriormente, en 2012 fue

aprobada la Profilaxis PreExposición (PrEP), a través del medicamento Truvada —una combinación de Tenofovir y Emtricitabina—, para ser usado en pacientes con exposición frecuente al VIH-1, como en el caso de personas no infectadas en parejas serodiscordantes. Aunque la efectividad de esta intervención creó nuevas esperanzas, rápidamente aparecieron los efectos no deseados, como dolor de cabeza, pérdida de peso y náuseas. Sin embargo, más preocupante aun es el surgimiento de resistencia del VIH al efecto de los medicamentos por el uso de PrEP, que aumenta con el paso del tiempo y más cuando la adherencia es parcial. Ese mismo año, se creó gran expectativa con el reporte exitoso de la primera cura esterilizante, entendida como la ausencia de detección viral. Se trataba de Timothy Brown (conocido ampliamente como el “paciente Berlín”), portador de VIH-1, quien luego de recibir dos trasplantes consecutivos de médula ósea para el tratamiento de leucemia mieloide aguda, evidenció una eliminación del virus de sangre y tejidos. Sin embargo, las características del donante hacen muy complejo recrear esta intervención en otros pacientes, puesto que se trataba de un individuo altamente resistente a la infección por el VIH-1, ya que sus células no expresaban la molécula CCR5, uno de los receptores celulares que utiliza el virus para entrar a la célula blanco.

En 2014, en aras de erradicar, o al menos mitigar el impacto de este virus, ONUSIDA estableció como objetivo para 2020 la estrategia 90-90-90, buscando que el 90 % de las personas con VIH estuvieran diagnosticadas, el 90 % de ellas recibiendo tratamiento antirretroviral y, de ellos, el 90 % tuvieran una carga viral indetectable.⁴ Sin embargo, y a pesar de los grandes esfuerzos de la comunidad internacional, se calcula que hasta ahora el 81 % de las personas que viven con VIH conocen su estado y un poco más del 67 % reciben terapia antirretroviral. Además, el objetivo 90-90-90 supone que

mínimo 73 % de las personas que viven con VIH tengan cargas virales suprimidas, pero hasta ahora la cifra es cercana al 59 %.⁴

A lo largo de esta pandemia, la investigación científica ha sido extensa y el VIH es considerado uno de los microorganismos infecciosos más estudiados de todos los tiempos, lo que ha incluido la exploración de diversas estrategias para el desarrollo de la vacuna que pudiera ponerle fin. Muchos esfuerzos se han enfocado en elaborar vacunas que generen una respuesta amplia de anticuerpos neutralizantes lo cual se ha intentado perfeccionar con el paso del tiempo en los diferentes ensayos clínicos. En 1984, la Secretaria de Salud de Estados Unidos, Margaret Heckler, afirmó que tendrían la vacuna lista para ensayos en un período de dos años, pero dicha predicción se vio nublada por varios factores que han persistido a lo largo del tiempo y han impedido el desarrollo adecuado de una estrategia de inmunización contra este virus. Entre estos obstáculos se encuentran la variabilidad de los subtipos virales y la alta tasa de mutación, así como la ausencia de correlatos de protección y de modelos animales adecuados.⁵ A ello se le suma que la infección natural no induce una respuesta inmune que permita la eliminación viral, por eficiente que esta sea, como es el caso de algunos individuos que llevan más de treinta años infectados y no han desarrollado sida, y a quienes se les denomina hoy “no progresores”.

Quizás el principal obstáculo para el desarrollo de las vacunas contra el virus sea su alta tasa de mutación. En comparación con el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, un virus con una tasa de mutaciones de 10^{-6} errores por ciclo, el VIH tiene una tasa de mutaciones de entre 10^{-5} y 10^{-3} errores por ciclo,^{6,7} lo que implica que es entre diez y mil veces más susceptible de tener mutaciones, en comparación con el primero: una cifra bastante alta.

Desde el inicio de la epidemia, un sinnúmero de vacunas candidatas han fallado en otorgar protección a las personas inmunizadas y se ha concluido que este es un patógeno distinto a cualquier otro por la condición que implica integrar su genoma al del propio humano. Muchas tecnologías y abordajes se han intentado utilizar, en su mayoría vacunas recombinantes y de vectores virales. Algunas incluso se han diseñado para estimular la inmunidad de células T contra el VIH, distinto al método convencional que se centra en la respuesta de células B y anticuerpos. En cualquier caso, los mejores intentos en el diseño de una vacuna para este virus resultaron en una eficacia modesta, por debajo del umbral clásico requerido del 50 %, tal como sucedió en el estudio RV144, también conocido como el estudio Thai.⁸ Otros estudios en diversas fases clínicas como el STEP o el Phambili han cursado con desenlaces semejantes o menos significativos.

Actualmente, la pandemia del covid-19 ha catapultado nuevas plataformas de desarrollo de vacunas al conocimiento generalizado de la comunidad científica, lo cual ha suscitado, entre otros aspectos, esperanza sobre la vacuna para el VIH. Recientemente, un grupo de investigadores publicaron hallazgos de fase 1 para una vacuna de ARN mensajero contra el VIH que demuestra, al menos en concepto, la generación de anticuerpos dirigidos contra el virus.⁹ De cualquier manera, aún queda mucho por investigar al respecto y los procesos de evaluación se deben seguir de forma rigurosa.

Ante la inminente llegada de un virus respiratorio que azotó rápida y gravemente al mundo, la comunidad científica respondió como era esperado, destinando recursos y tiempo al desarrollo de estrategias de prevención de la pandemia y convirtiéndola en su prioridad. No obstante, cuando la coyuntura por el covid-19 pase, seguiremos encontrando nuevos casos de VIH mientras se le permita a este

virus crecer de forma insidiosa y persistente. ¿Encontraremos algún día la vacuna contra el VIH? No lo sabremos si no destinamos más tiempo y recursos a su investigación. En lo que puede ser el comienzo de una nueva era dorada de la investigación en vacunas, debemos alcanzar el paso del virus si queremos tener alguna posibilidad de ganarle la carrera o por lo menos controlar su expansión.

Bibliografía

1. UNAIDS. (Diciembre de 2020). *Fact Sheet - World Aids Day 2020*. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
2. Connor, E. M. et al. (1994). Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment. *The New England Journal of Medicine*, 331(18), 1173-1180. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199411033311801>
3. Knight L. (2008). The First 10 Years. www.unaids.org/UNAIDS/07.20E/JC1262E
4. UNAIDS (2020). 90-90-90 Treatment Target. <https://www.unaids.org/en/90-90-90>
5. Letvin, N. L. (2006). Progress and obstacles in the development of an AIDS vaccine. *Nature Reviews Immunology*, 6, 930-939. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17124514/>
6. Yeo, J.Y.; Goh, G. R.; Tran-To Su, Ch., Ken-En Gan, S. (2020). The determination of HIV-1 RT mutation rate, its possible allosteric effects, and its implications on drug resistance. *MDPI*, 12(3), 297. <https://doi.org/10.3390/v12030297>
7. Bar-On, Y. M.; Flamholz, A.; Phillips, R.; Milo, R. (2020). Sars-cov-2 (COVID-19) by the numbers. *Elife*. DOI: 10.7554 / eLife.57309
8. Ng'uni T, Ch. C.; Ndhlovu, Z. M. (2020). Major Scientific Hurdles in HIV Vaccine Development: Historical Perspective and Future Directions. *Frontiers in Immunology*, 11, 2761. [Frontiers Media S.A.](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimm.2020.0112761/full)
9. Jardine, S., Schief, W. (2021). Fact sheet: Understanding the results from IAVI G001. HIV R4P. <https://www.iavi.org/images/phocadownload/IAVI-G001-Fact-Sheet.pdf>

Mateo Medina Chvatal es Estudiante de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Maria Teresa Rugeles L. Bacterióloga, MSci. y DSci. es profesora titular en la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.