

La causa del SIDA es el VIH: evidencias clínicas, etiopatogénicas, epidemiológicas y experimentales

Dr. José Esparza

Programa Mundial contra el SIDA, Organización Mundial de la Salud Ginebra, Suiza

RESUMEN

Los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fueron identificados en los Estados Unidos en 1981 y rápidamente esta enfermedad se ha convertido en una de las mayores amenazas para la salud pública mundial. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue aislado por primera vez en 1983. Numerosas investigaciones posteriores confirmaron su papel etiológico en el SIDA, aunque todavía existen algunas interrogantes en relación a varios aspectos clínicos, etiopatogénicos y epidemiológicos de dicha enfermedad. Esas interrogantes llevaron a un reducido número de científicos a dudar de la relación etiológica VIH/SIDA. En este artículo se describe brevemente dicha controversia y se discuten las evidencias clínicas, etiopatogénicas, epidemiológicas y experimentales que apoyan esta relación etiológica. Esas evidencias se analizan a la luz de los postulados de Koch, concluyéndose que la asociación VIH/SIDA es probablemente más sólida que otras enfermedades virales, y que hoy en día no es justificable ninguna duda sobre el papel etiológico del VIH en el SIDA.

Palabras claves: *Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Relación VIH/SIDA.*

SUMMARY

The first cases of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) were identified in the United States in 1981, and this disease rapidly became a major threat to public health in the world. The human immunodeficiency virus (HIV) was first isolated in 1983. Additional research confirmed its etiological role in AIDS, although many questions still remain in relation to several clinical, pathogenic, and epidemiological aspects of this disease. These questions led a few scientists to cast doubts on the etiological association between HIV and AIDS. This article briefly describes this controversy, and dis-

cusses the clinical, pathogenic, epidemiological, and experimental evidences which strongly support this etiological relationship. These evidences are also analyzed from the standpoint of the Koch's postulates, concluding that the association between HIV and AIDS is probably stronger than that found with other well accepted viral diseases, and that doubts about the etiological role of HIV in relation to AIDS cannot be justified.

Key words: *Immunodeficiency virus syndrome. Relation HIV/AIDS*

INTRODUCCION

Los primeros casos de la entidad clínica que hoy conocemos como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fueron descritos en los Estados Unidos en 1981 (1,2).

Investigaciones clínicas y epidemiológicas posteriores, permitieron rápidamente reconocer casos similares en Europa, muchos de ellos provenientes de Africa (2). En esos momentos se estaba muy lejos de pensar que el SIDA se constituiría en una de las mayores amenazas para la salud pública mundial (3,4). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el mundo han ocurrido hasta hoy (finales de 1994), cerca de 4,5 millones de casos de SIDA, la mayoría en Africa, y que ese número aumentará a más de 12 millones para finales de este siglo (5,6).

Varias teorías fueron propuestas inicialmente para explicar la causa de esta enfermedad. Entre ellas se consideró el uso de drogas "recreacionales"; no obstante, por las características epidemiológicas del SIDA, se consideró que la causa más probable podría ser un agente infeccioso (2). Varios virus

fueron señalados como sospechosos: citomegalovirus, virus de la peste porcina africana, HTLV I/II, para luego ser descartados por falta de evidencias (2).

El primer aislamiento del retrovirus que hoy conocemos como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue hecho en 1983 por el grupo de Luc Montagnier (7) en París, a partir de un paciente con linfadenopatía crónica, una manifestación temprana de la enfermedad por VIH, y quien luego moriría de SIDA en 1988 (2). En 1984 el grupo de Robert Gallo, en los Estados Unidos, publicó información adicional (8,9) que inicialmente permitió establecer una relación etiológica entre el VIH y el SIDA, la cual ha sido confirmada en estudios posteriores (10,11).

Sin embargo, es necesario reconocer que, especialmente durante esos primeros años, se tenían dudas sobre algunos aspectos epidemiológicos y etiopatogénicos del SIDA, los cuales se han venido aclarando con el tiempo, confirmándose siempre el papel etiológico del VIH (11). Dentro de ese estado de ignorancia relativa, Peter Duesberg, un respetado virólogo y biólogo molecular de la Universidad de California en Berkeley, se atreve a dudar del papel etiológico del VIH en el SIDA y expone sus argumentos en un artículo publicado en 1987 (12). Como era de esperar, dicho artículo precipitó una avalancha de respuesta y contra-respuestas, que se han continuado hasta hoy en día. Desafortunadamente, esta controversia se ha caracterizado por ser casi una confrontación personal (las cuales no han sido infrecuentes en otras áreas de la ciencia) que no ha ayudado en nada a los millones de personas que en el mundo están padeciendo esta enfermedad.

El año pasado, la "Gaceta Médica de Caracas" publicó un artículo de Peter Duesberg (13), basado en una conferencia dictada por él en Bonn, Alemania, en septiembre de 1993.

En este artículo, el autor defiende su tesis de que el SIDA, al menos en América y en Europa, no es causado por el VIH, sino por "el consumo prolongado de drogas recreacionales y por el agente terapéutico AZT".

Es mi propósito en este artículo, describir brevemente el desarrollo de la controversia iniciada por Duesberg y, sobre todo, analizar la información que hoy en día se tiene y que apoya el papel etiológico del VIH en el SIDA. No deseo añadir más polémica a este tema, que ya posee una abundante bibliografía. Sin embargo, creo necesario presentar a la comunidad

médica venezolana el punto de vista aceptado por la comunidad científica internacional, en el cual se basan las estrategias actuales para la prevención y tratamiento del SIDA en el mundo y en nuestro propio país.

Resumen de la controversia sobre la asociación entre el VIH y el SIDA

En su artículo original (12), Duesberg argumenta que el VIH no es suficientemente patogénico para producir el SIDA y que su presencia en los pacientes sólo refleja el riesgo que ellos tienen de ser infectados por una variedad de agentes infecciosos, que no están relacionados etiológicamente con la enfermedad. El artículo de Duesberg fue básicamente ignorado por la comunidad científica, la cual para ese momento consideraba que las evidencias que asociaban el VIH con el SIDA se hacían cada vez más fuertes (14). Sin embargo, la teoría de Duesberg ganó aceptación, aparentemente sobre todo entre personas infectadas, quienes eran precisamente las que tenían un mayor interés en creer que la infección por VIH no era "condena a muerte" inevitable (15). La teoría fue ampliamente comentada, sobre todo por la prensa no científica, llegándose incluso a sugerir que existía una conspiración internacional para suprimir las ideas de Duesberg (14). Es entonces, cuando la "Fundación Americana de Investigaciones sobre el SIDA" invita a Duesberg a discutir sus puntos de vista en un foro organizado en Washington en abril de 1988; sin embargo, ambos lados de la controversia salieron de dicho foro con las mismas ideas con las cuales entraron! (15-17). Lo mismo ocurrió cuando Duesberg y Gallo y colaboradores, tienen la oportunidad de presentar sus argumentos en sendos artículos publicados en 1988 en la revista científica norteamericana "Science" (18,19).

Y la controversia continúa. Después de un largo período de discusión con los editores de otra revista científica (20-22), Duesberg publica en 1989 un nuevo artículo (23) en el cual sostiene que el VIH ni siquiera cumple con los postulados de Koch y que el proponerlo como el agente etiológico del SIDA, violaría "las condiciones clásicas de la patología viral". Duesberg propone entonces que el SIDA podría ser causado por nuevas combinaciones de factores patogénicos convencionales, tales como la actividad homosexual promiscua asociada a consumo de drogas, parasitosis agudas a repetición, malnutrición crónica, etc. Las respuestas no tardan en

llegar, incluyendo una discusión sobre las limitaciones en la interpretación de los postulados clásicos de Koch para muchas enfermedades infecciosas, especialmente virales (24,25). Dichos argumentos tampoco logran convencer a Duesberg (26,27). Ya para 1990 las posiciones se radicalizan más, cuando Duesberg afirma “que ya no existe ninguna frontera científica importante en patogénesis viral”, y por esa razón decide no continuar haciendo docencia en virología (28,29). Otro artículo de Duesberg, publicado en 1991 contiene información sobre lo que él considera inconsistencias epidemiológicas en la relación VIH/SIDA (30).

En 1991, la situación parece cambiar a favor de las teorías de Duesberg, cuando John Maddox, editor de la afamada revista científica británica “Nature”, indica que este científico pudiese tener razón (31). Ese comentario se basó en informaciones recién publicadas, sugiriendo que ciertas proteínas de las células del huésped infectado podrían estar involucradas en la patogénesis del SIDA. Los comentarios de Maddox fueron rápidamente criticados por numerosos científicos, argumentándose que el editor de “Nature”, físico de profesión, había interpretado mal los resultados discutidos en su editorial, los cuales de ninguna manera apoyaban los puntos de vista de Duesberg (32,33).

Mientras tanto la controversia se extiende aún más, cuando Duesberg plantea que no existen razones científicas para usar AZT (zidovudina) en pacientes con SIDA, ya que esta droga antiviral sólo actuaría sobre los retrovirus que están continuamente replicándose, lo cual en su opinión no ocurre en el caso del VIH (34,35). De nuevo, las respuestas no se hacen esperar (36), tratando de demostrar lo que hoy sabemos con más certeza; que el VIH se replica continuamente en las personas infectadas durante el curso de la enfermedad, lo que podría indicar el uso de drogas antivirales, inclusive durante el período asintomático.

La siguiente oportunidad donde Duesberg defiende sus puntos de vista, es durante la reunión “SIDA: Una perspectiva diferente”, celebrada en mayo de 1992, en Amsterdam, Holanda. De nuevo, Maddox reseña en “Nature” sus comentarios sobre esta reunión, pero esta vez concluye que los argumentos de Duesberg fueron más retóricos que convincentes (37). En la misma reunión, Luc Montagnier, quien recién había propuesto que ciertas especies de micoplasmas podrían ser cofactores en la progresión de la enfermedad por VIH, clarificó

que “para causar el SIDA, el VIH es necesario aunque no suficiente, si no está acompañado de un cofactor” (37). Pero la reunión de Amsterdam atrajo numerosos seguidores fuera de la comunidad científica tradicional. En particular, el tabloide británico “Sunday Times” inicia a finales de 1992 una campaña, que todavía continúa, en la cual preconiza que el VIH no tiene nada que ver con el SIDA; que esta enfermedad no se transmite por vía heterosexual, si se evita el uso de drogas; y que tampoco existe una epidemia de SIDA en Africa! (38-48). Es así como la discusión prosigue y, hasta cierto punto degenera, con toda clase de informaciones incorrectas y llenas de opiniones no documentadas, lo cual lleva a Maddox a decidir no publicar en “Nature” informaciones sobre este tema, que no estén debidamente autenticadas (49-51). La frustración de Maddox tiene que ver con la forma como se ha conducido el debate, en el cual Duesberg no plantea preguntas o dudas que él cree deben ser contestadas, sino que hace demandas, insinuando a sus colegas que “si esas preguntas no son respondidas de inmediato, ello es prueba que el VIH no es la causa del SIDA” (37).

Pero las respuestas que Duesberg ha estado pidiendo comienzan a aparecer en 1993, diez años después del descubrimiento del VIH. Esas respuestas incluyen evidencia que el uso de drogas recreacionales, sin infección por el VIH, no conduce a SIDA (26-56), así como también informaciones nuevas que indican que el largo período de latencia clínica en las personas infectadas por el VIH, es acompañado de una intensa actividad de replicación viral a nivel de los ganglios linfáticos (57-59).

Esta dicotomía de posiciones que hemos descrito, entre la ciencia tradicional (la que algunos llaman la “ortodoxia”, o el “establishment”), que acepta al VIH como la causa del SIDA, y ciertos sectores que se niegan a aceptarlos, merecería estudios sociológicos adicionales. Una posible explicación sería el que esta situación no es más que otra manifestación del bien conocido fenómeno de la “negación” (“denial”) que ha caracterizado esta epidemia. “Negación” que puede originar una respuesta agresiva por parte del paciente, cuando éste es informado por su médico que está infectado por el VIH y que ello significaría una “condena a muerte” inevitable (¡que no lo debe ser!). Una alternativa que el paciente tiene, sería la de negar la “hipótesis del VIH” (como la llama Duesberg) y tratar de creer que su seropositividad para el virus no le acarrecerá esa supuesta

“condena a muerte” que su médico le ha anunciado (37). Pero aunque perfectamente comprensible, esa actitud no favorece al paciente, ya que elimina la posibilidad de desarrollar mejores terapias basadas en un mejor conocimiento de la historia natural y patogénesis de la enfermedad. Es importante mencionar que Venezuela no se escapó a estas manifestaciones de “negación” (60). Otra posible explicación para este fenómeno, de no aceptar al VIH como la causa del SIDA, sería la creencia que de ser así, ya la “ciencia” hubiese encontrado la solución; como no lo ha hecho, se concluye entonces que se está sobre una falsa pista y, por lo tanto el VIH no es la causa del SIDA. Así vemos cómo este argumento ignora todo lo que se ha aprendido en estos últimos diez años sobre el VIH/SIDA, así como también la extrema complejidad de esta enfermedad.

Como lo afirma Grmek (2), el historiador francés del SIDA, las críticas de Duesberg no han estado desprovistas de cierto valor, sobre todo identificando áreas de incertidumbre, y mostrando cómo las respuestas a ciertos problemas no habían sido obtenidas hasta el momento. El problema ha sido, según Grmek, que dificultades metodológicas no resueltas, llevaron prematuramente a Duesberg a conclusiones negativas definitivas. La realidad es que ni la comunidad científica ha logrado convencer a Duesberg de su “hipótesis del VIH”, ni Duesberg ha logrado convencer a la comunidad científica de su “hipótesis de drogas”; y me temo que la controversia todavía continuará por mucho tiempo (61-63). En este sentido, no puedo sino hacerme eco de lo que en una ocasión dijo Harry Rubin, amigo y colega de Duesberg de la Universidad de California, “el enemigo no es quien está en el lado contrario de la discusión científica, sino que el enemigo real, es la enfermedad misma (el SIDA)” (17).

Pero por otro lado, quizás Max Planck no exageraba al decir “que una nueva verdad científica no triunfa porque se convence a los oponentes, sino porque una nueva generación de personas que finalmente la acepta” (citado en 64).

Evidencias que establecen al VIH como el agente etiológico del SIDA

A continuación resumiré las evidencias clínicas, etiopatogénicas, epidemiológicas y experimentales que confirman al VIH como el agente etiológico del SIDA. Mi objetivo es el de proporcionarle a los

lectores de la “Gaceta Médica de Caracas” una visión rápida del estado actual de nuestro conocimiento sobre la relación VIH/SIDA. Está lejos de ser mi intención el tratar de refutar sistemáticamente los argumentos de Duesberg; sin embargo utilizaré su artículo publicado en la “Gaceta Médica de Caracas” (13) como un punto de referencia para esta discusión.

El SIDA es la fase final de una pérdida progresiva de las funciones del sistema inmune

El SIDA es la fase final de un largo proceso que resulta en la pérdida progresiva de las funciones del sistema inmune, lo cual permite (sobre todo) el establecimiento de una serie de infecciones secundarias, conocidas como enfermedades oportunistas. Esa disfunción inmunológica se debe a la pérdida de los linfocitos T CD4+, los cuales juegan un papel crucial en la coordinación de la respuesta inmune del huésped y, a su vez, constituyen una de las células blanco preferidas por el VIH.

Hoy en día hablamos más bien de enfermedad por VIH, para cubrir el amplio espectro de manifestaciones clínicas que resultan de la infección por este virus, y que pueden presentarse en el transcurso de los muchos años que dura la enfermedad (65,66). La infección primaria por VIH se considera generalmente como asintomática, aunque entre un 30% y 50% de los pacientes experimentan un síndrome agudo, que muchas veces es reminiscente de una mononucleosis infecciosa, apareciendo entre dos y seis semanas después de la exposición al virus y desapareciendo en una o dos semanas (67). Después de la infección primaria, pueden persistir algunas linfoadenopatías difusas, pero generalmente ésta es seguida por un período asintomático que puede durar varios años. Durante ese período de latencia clínica, el sistema inmune se va deteriorando progresivamente, haciendo al paciente susceptible a diferentes infecciones oportunistas de severidad creciente, terminando por establecerse las infecciones oportunistas graves que son características de la enfermedad tardía por VIH. Esa enfermedad tardía es la que se conoce como SIDA, e incluye una serie de entidades clínicas indicadoras de inmunodeficiencia avanzada, tales como neumonía por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis cerebral, diarrea por criptosporidia, candidiasis del esófago, etc. (65). El tiempo de sobrevida después del inicio de la enfermedad severa (SIDA) es variable (1-3 años en promedio), y depende tanto del tipo de

Cuadro 1

Frecuencia de algunas enfermedades oportunistas indicadoras de SIDA en personas infectadas por el VIH en diferentes partes del mundo

Entidad clínica	Frecuencia (%)					
	USA	México	Venezuela	Brasil	Zaire	Costa de Marfil
Neumonía (P carinni)	64	24	30	22	<2	4
Toxoplasmosis	3	17	16	14-34	11	21
Criptosporidiasis	6	8	16	14	<2	4
Tuberculosis	3	28	10	41	41	54
Candidiasis	11	5	16	24	13	?
Criptococosis	7	9	16	5	19	5
Histoplasmosis	0	8	52	?	<2	3
Citomegalovirus	5	68	64	?	13	26

Ref. 69-75

enfermedad oportunista, como del tratamiento recibido (68). Las enfermedades oportunistas que se presentan en los pacientes con SIDA son diferentes en diversas partes del mundo, reflejando en parte la distribución de agentes microbianos y parasitarios en el ambiente (Cuadro 1) (69-75). En este sentido, la tuberculosis se ha convertido, especialmente en Africa, en una de las enfermedades oportunistas más frecuentes en pacientes inmunosuprimidos por la infección con el VIH (76-80).

Aunque muchos de los linfomas observados en pacientes con SIDA son probablemente debidos a una falla en la vigilancia inmunológica en el paciente (81,82), es preciso aclarar que otras enfermedades indicadoras de SIDA no están necesariamente relacionadas directamente con la inmunodeficiencia causada por el VIH. Entre ellas es importante mencionar diversas manifestaciones neurológicas (referidas como encefalopatías) que parecen deberse a un efecto directo del VIH sobre el sistema nervioso central (83). Lo mismo puede decirse del sarcoma de Kaposi (84), que parece ser el resultado de una respuesta celular de las células fusiformes a la proteína "Tat" del VIH (Tat es un trans-activador temprano de las funciones virales) y a otras citoquinas inducidas por la infección viral (85). Por otro lado, la emaciación ("wasting syndrome"), parece ser sobre todo una manifestación secundaria de las enfermedades oportunistas (86-88).

De manera que debe quedar claro que el SIDA no es "un conjunto de 30 enfermedades heterogéneas, la mayoría conocidas previamente y que aparecen

en personas infectadas por el VIH". Esas enfermedades "viejas" no son el SIDA, sino que son la consecuencia de la infección por el VIH y de la inmunodeficiencia que éste induce.

La inmunodeficiencia se debe a una pérdida progresiva de los linfocitos CD4+ asociada a la infección por el VIH

La secuencia de manifestaciones clínicas descrita tiene una explicación basada en la historia natural de la infección por el VIH (89,90) (Figura 1). Durante las primeras semanas que dura la infección primaria, el virus se multiplica rápidamente, alcanzando títulos muy altos en la sangre periférica (91-93), resultando en su diseminación por todo el organismo, particularmente a los órganos linfáticos. La viremia primaria es controlada por la respuesta inmune del huésped, probablemente mediada por linfocitos T citotóxicos (94,95), la cual es seguida por la aparición de anticuerpos anti-VIH, que básicamente permanecen presentes durante todo el proceso, y que normalmente se utilizan para hacer el diagnóstico de la infección (96,97). Hasta hace poco se creía que la fase siguiente, de latencia clínica, también representaba un período de latencia viral. Sin embargo, como discutiremos más tarde, en este período la replicación viral continúa de una manera muy intensa, especialmente en los tejidos linfáticos. Durante esta fase, el VIH experimenta una alta frecuencia de mutaciones y fuertes presiones selectivas, lo cual

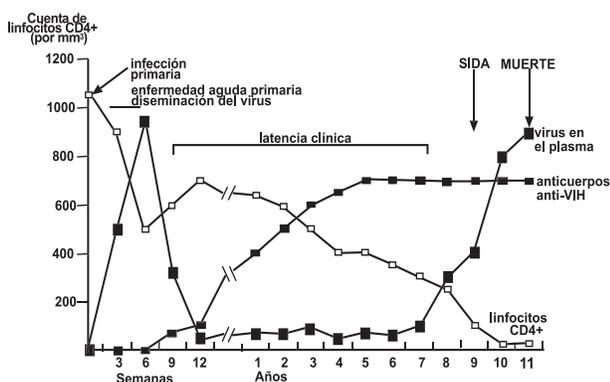


Figura 1. Historia natural de la infección por VIH. Se muestra la relación entre las diferentes fases clínicas de la enfermedad (enfermedad aguda primaria, latencia clínica, SIDA), los niveles de VIH en el plasma, la producción de anticuerpos contra el VIH y la caída en el número de linfocitos CD4+ (Figura adaptada de la referencia 89).

resulta en la formación de una serie de variantes genéticas que podrían estar relacionadas con la progresión de la enfermedad (98). Después de varios años de infección, cuando el paciente progresa a las fases tardías de la enfermedad, la viremia vuelve a aumentar, posiblemente como el resultado de la aparición de clonas virales más patogénicas (99,100) y/ o de un deterioro total de la respuesta inmune.

El número de linfocitos CD4+ circulantes muestra una caída durante el período de viremia que ocurre al momento de la infección primaria, para luego subir nuevamente a niveles casi normales cuando la viremia es controlada, iniciándose entonces el período de latencia clínica. Sin embargo, a partir de ese momento y mientras dura el largo proceso de la infección por VIH, concomitantemente se observa una pérdida progresiva de los linfocitos CD4+ circulantes en la sangre periférica, que disminuyen en un promedio de 80 linfocitos por milímetro cúbico por año (101-104). Las infecciones oportunistas severas características del SIDA ocurren sobre todo cuando el número de linfocitos CD4+ cae por debajo de 200 células por milímetro cúbico, generalmente después de 8 a 10 años (105).

El VIH puede ser aislado de todos los pacientes con SIDA y de las personas seropositivas

Como mencioné antes, el diagnóstico rutinario de la infección por VIH se hace por medio de la detección de anticuerpos específicos contra el virus, los cuales permanecen presentes durante todo el curso de la enfermedad. A diferencia de muchas infecciones virales agudas, donde los anticuerpos son evidencias de infección pasada, y de inmunidad protectora presente, en las infecciones virales crónicas los anticuerpos son más bien una indicación de la presencia del virus en el organismo. Aparte del VIH, otro ejemplo bien conocido es el de la hepatitis C (106), pero lo mismo puede decirse de otras virosis crónicas, tales como las producidas por los virus del herpes simplex, Epstein-Barr o hepatitis B.

Debido a dificultades técnicas, en el pasado no era posible aislar el VIH de todos los pacientes con SIDA, lo cual hizo dudar a algunas personas de su papel etiológico (12). Sin embargo, vencidas esas dificultades técnicas, actualmente es posible aislar el virus de prácticamente todos los pacientes, a partir de células mononucleares de la sangre periférica (CMSPs)(107). Más aún, confirmando que dichos aislamientos no representan una activación de virus latentes en las CMSPs, también es posible aislar el virus a partir del plasma libre de células, aunque en esos casos, la frecuencia de aislamiento puede ser menor, reflejando la labilidad del virus y el nivel de viremia variable en los diferentes estadios de la enfermedad. Por ejemplo, en un estudio publicado en 1989 (108), el VIH fue aislado de CMSPs de 54 pacientes en distintas fases de la enfermedad, pero de ninguno de los 22 controles seronegativos; el virus también pudo ser aislado del plasma de todos los pacientes, aunque su concentración en plasma fue 100 veces mayor en pacientes sintomáticos, que en los asintomáticos. En otro reporte (109), el virus fue aislado de CMSPs en 207 de 213 pacientes seropositivos y, a partir de plasma, en el 23% de pacientes asintomáticos y en el 45% de aquellos con cuadros avanzados. Hoy en día, el VIH es aislado rutinariamente de pacientes seropositivos de todas partes del mundo (110,111).

No hay cuadros clínicos característicos del SIDA sin infección por el VIH

Por otro lado, no hay evidencias de que existan cuadros de inmunodeficiencia con pérdida progresiva de los linfocitos CD4+, como los descritos antes, en ausencia de infección por el VIH. A este respecto

me gustaría discutir dos situaciones a las cuales Duesberg se ha referido (13,112).

En 1986, la OMS propuso el uso de una definición clínica provisional del SIDA (conocida como la definición de Bangui), para ser utilizada con propósitos de vigilancia epidemiológica en Africa, donde no existían posibilidades de realizar pruebas diagnósticas de laboratorio (113). Dicha definición no requería serología para el VIH y se basaba exclusivamente en la historia clínica y el examen físico del paciente. Un diagnóstico presuntivo de SIDA se hacía al existir al menos dos de los llamados signos mayores y al menos un signo menor. Los signos mayores eran: pérdida de peso, diarrea crónica y fiebre prolongada. Los signos menores eran: tos persistente, dermatitis generalizada con prurito, herpes zoster recurrente, candidiasis oro-faríngeal, herpes simplex crónico progresivo diseminado y linfadenopatía generalizada. Por otro lado la presencia de sarcoma de Kaposi o de meningitis por criptococo (confirmada por microscopía), eran suficientes para hacer el diagnóstico presuntivo de SIDA. Esa definición provisional se desarrolló para obtener información inicial sobre la presencia de cuadros compatibles con SIDA en Africa y nunca se esperó que fuese 100% específica o sensitiva. En efecto, estudios realizados para validar dicha definición clínica provisional indicaron que su sensibilidad (capacidad de reconocer los casos de SIDA confirmados por serología) era del 42%-62% y su especificidad (capacidad de discernir casos confirmados por serología de casos no confirmados) era del 90%-100%, esta última exceptuando los casos de tuberculosis, para los cuales la definición no tenía suficiente especificidad (114-116). Es así, como algunas personas han contabilizado los "casos" africanos seronegativos para argumentar que en Africa los casos de SIDA no están asociados con el VIH, cuando en realidad se trata de una falta de su especificidad de una definición clínica que, en ausencia de una mejor alternativa (tal como el diagnóstico definitivo de infecciones oportunistas, confirmado por el laboratorio, y/o el recuento de linfocitos CD4+), se desarrolló exclusivamente para propósitos de vigilancia epidemiológica (117). Es evidente que no toda persona en Africa con, por ejemplo, pérdida de peso, diarrea y tos, puede clasificarse como un caso de SIDA, sin confirmación ulterior. Pero hoy en día no pueden haber dudas que la causa del SIDA en Africa es el VIH (118). Por ejemplo, en un cohorte de casi 10 000 personas en Uganda, donde el 8,2% de los 5 300 adultos en la cohorte eran

positivos para VIH, la mortalidad fue de 115,9 por 1 000 entre las personas seropositivas, y sólo de 7,7 por 1 000 entre las seronegativas, observándose una rápida progresión de la enfermedad en los seropositivos, e indicando el tremendo impacto de esta epidemia en Africa (119).

La otra situación que deseo mencionar, es referente al anuncio que se hizo hace algunos años sobre la posible existencia de casos de inmunodeficiencia con pérdida de linfocitos CD4+, en los cuales el VIH no parecía estar involucrado (provisionalmente denominados como "linfocitopenias CD4+idiopáticas" o LCI) (120,121). Debido a las posibles consecuencias de dicha observación, inmediatamente se llevó a cabo una búsqueda de casos similares en los Estados Unidos y en otros países del mundo, la cual no pudo confirmar la LCI como una supuesta nueva enfermedad, sino más bien como una colección de casos esporádicos de otros tipos de inmunodeficiencia de origen primario o secundario (122-129). Hoy en día de LCI se ha olvidado y ha quedado relegada como una alarma infundada, demostrando una vez más que la ciencia tiene mecanismos para confirmar informaciones válidas y para rechazar las falsas pistas.

El VIH se multiplica activamente en las personas infectadas y puede causar la destrucción de linfocitos CD4+ por mecanismos directos o indirectos

Anteriormente mencioné que el VIH se multiplica continuamente en las personas infectadas (107-109). No obstante, en el pasado se creyó que el virus entraba en latencia microbiológica durante el largo período asintomático característico de esa infección. Estudios iniciales sugirieron que sólo 1/10 000 a 1/100 000 linfocitos periféricos estaban infectados con el VIH (130), lo cual hacía difícil entender cómo el virus pudiese ser el responsable de la destrucción progresiva de los linfocitos CD4+. Sin embargo, al mejorarse las técnicas de laboratorio, se encontró que aproximadamente 1/10 linfocitos periféricos podían encontrarse infectados, especialmente en pacientes sintomáticos, aunque en el 90% de los casos el virus se encontraba en estado latente (131-134).

Un avance importante en el conocimiento de la patogénesis del SIDA ocurre cuando, en 1993 se demuestra que, al contrario de lo que se observa en la sangre, la carga viral es muy intensa en los tejidos linfáticos durante todo el curso de la infección (57-59). A medida que la enfermedad progresa, la carga

viral en los ganglios linfáticos se incrementa, haciéndose el virus fácilmente detectable en la sangre periférica (108,109,135), distribuyéndose éste a otros órganos no linfáticos (136). Si recordamos que sólo el 1%-3% de los linfocitos se encuentran en la sangre periférica (11,137), entonces comprenderemos mejor que son precisamente esos órganos linfáticos (incluyendo aquellos presentes en el intestino) los verdaderos reservorios del VIH en una persona infectada.

Esta visión dinámica de la infección por el VIH, con el virus constantemente replicándose, proveería una justificación clara para el uso de drogas antiretrovirales en pacientes con SIDA, para evitar la infección de nuevas células (89,138). En efecto, el uso de AZT (zidovudine) produce una caída en el nivel del VIH circulante (36), y otras drogas antivirales, o combinaciones de ellas (139,140), podrían incluso ser más efectivas que el AZT en la reducción de la carga viral de las personas infectadas. Estudios recientes con otras drogas antiretrovirales experimentales más potentes, como nevirapina (un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa), el L-735,524, o el ABT-538 (estos dos últimos, inhibidores de la proteasa viral) resultaron en una caída casi inmediata del virus en la sangre periférica de los pacientes, la cual fue acompañada por aumento concomitante del número de linfocitos CD4+ circulantes (141-143). Basado en esos resultados, se calculó que un tercio de todos los virus que se encuentran en un momento dado en la sangre periférica de una persona infectada son producidos ese mismo día. Así mismo se estimó que el recambio diario de linfocitos CD4+ en una persona infectada es muy grande, en el orden de 50 a 2 000 millones de células por día. De manera que la infección por el VIH es un proceso muy dinámico, que podríamos visualizar como una competencia entre el virus, que trata de socavar la inmunidad del huésped, destruyendo sus linfocitos CD4+ y el huésped que trata de restituir esas células, terminando por sucumbir al cabo de algunos años de dura competencia. Las implicaciones de esa nueva visión no son todavía claras, pero parecen apoyar fuertemente las estrategias terapéuticas basadas en un ataque temprano y directo al virus, más que a los intentos de reconstituir inmunológicamente a las personas infectadas.

No quiero dejar esta discusión, sin enfatizar que, a pesar de lo mucho que se ha aprendido en los últimos años, todavía no se conocen a ciencia cierta todos los posibles mecanismos por los cuales el VIH

podría destruir los linfocitos CD4+. La rápida multiplicación viral sugiere que un efecto citotóxico directo puede ser importante, pero de ninguna manera descarta otros mecanismos indirectos, incluyendo el de la apoptosis (11,89,90,144,145). Esa información es importante para diseñar mejores intervenciones terapéuticas, especialmente en relación a la toma de decisiones de cuándo iniciar el tratamiento antiviral en una persona infectada (146-148).

La seropositividad a VIH predice la progresión al SIDA

Una vez que la persona es infectada con el VIH, comienza el proceso de inmunodeficiencia que eventualmente lo llevará (al menos, a la mayoría) al SIDA. El período entre la infección y el comienzo del SIDA varía de persona a persona y podría depender de muchos factores, incluyendo la edad, el estado nutricional, la ruta de infección, la cepa del virus infectante y quizás otros cofactores infecciosos o parasitarios (149,150).

En el pasado, varios autores han publicado estimados sobre la duración promedio de ese período de latencia clínica (151-156). Sin embargo, en la mayoría de esos casos no se tenía seguridad del momento exacto cuando había ocurrido la infección. Un estudio reciente (157) basado en cuatro cohortes seroincidentes (donde se conoce la fecha de infección) de hombres homosexuales/bisexuales, indicó que el tiempo medio entre seroconversión a VIH (que generalmente ocurre entre 4 y 12 semanas después de la infección, que es lo que se llama el período de "ventana") y SIDA fue de 8,3 años, queriendo esto decir que la mitad de las personas infectadas ya habían desarrollando la enfermedad para ese momento, mientras que la otra mitad todavía no lo habían desarrollado todavía (Figura 2). Confirmando estudios anteriores, muy pocas personas progresaron a SIDA en los primeros 2 ó 3 años de la infección. En esa serie, el promedio entre el comienzo del SIDA y la muerte fue de 17 meses. Los autores investigaron otras variables que pudieran estar relacionadas con la velocidad de progresión de la enfermedad, encontrando que ni el comportamiento sexual, ni otras enfermedades de transmisión sexual, ni el uso de alcohol, tabaco o drogas recreacionales, modificaron la velocidad de progresión a SIDA. Por otro lado, una edad joven y la profilaxia contra el P. carinii si se correlacionaron significativamente con una progresión más lenta.

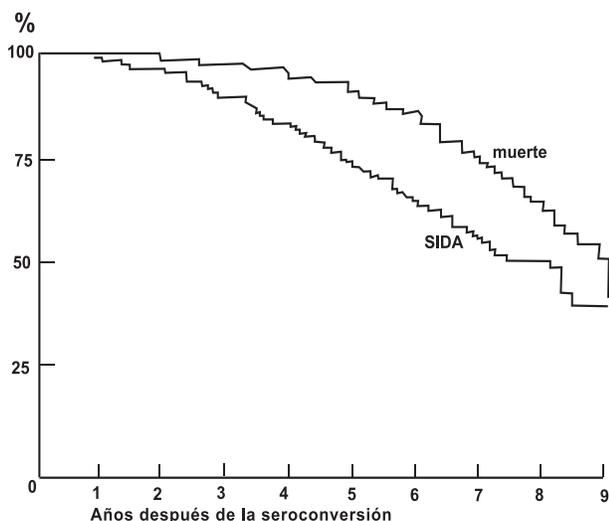


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier que muestran el tiempo que transcurre desde la seroconversión a VIH hasta el desarrollo del SIDA, o hasta la muerte del paciente, en cuatro cohortes de hombres homosexuales/bisexuales infectados por el VIH. Los casos de SIDA comienzan a desarrollarse sobre todo después de los primeros 2 años de la infección y, aproximadamente el 50% de las personas, ya lo han desarrollado después de 8,3 años de seguimiento. El período promedio entre el desarrollo del SIDA y la muerte fue de 17 meses. (Figura adaptada de la referencia 157).

Es evidente que todavía tenemos mucho que aprender en relación a los determinantes exógenos o endógenos que estarían involucrados en la velocidad de progresión al SIDA. En este sentido quisiera mencionar ciertos aspectos que considero importantes. Algunas personas, entre ellas Luc Montagnier, han sugerido que aunque el VIH es necesario para que ocurra el SIDA, también es necesario que ocurran otros cofactores y entre ellos se han propuesto, como ya mencionamos, diversas especies de micoplasmas (158,159), e incluso algunos virus (160-164). La posibilidad de que diversos cofactores microbianos contribuyan a la progresión de la enfermedad tiene sus méritos y podría ser explicada por mecanismos de transactivación de funciones virales del VIH, o quizás por efectos más inespecíficos mediados por citoquinas estimuladas por esos cofactores microbianos (11). Además de esos cofactores exógenos, otros determinantes endógenos, tales como la edad (165,166), el estado nutricional (167-169), o el fondo genético de los pacientes (170-172) podrían jugar un papel importante en el curso de la enfermedad.

Ahora bien, si al cabo de 8 años, el 50% de las personas infectadas han progresado a SIDA, cuál será la situación con el 50% restante que no ha progresado todavía. Tendrá que pasar más tiempo para poder contestar esa pregunta, pero actualmente ya se tiene información sobre un número muy pequeño de pacientes que después de estar infectados por más de 10 años, todavía no han desarrollado la enfermedad, y algunos de ellos incluso han conservado intactas sus funciones inmunológicas (11,173-177). Esos casos de “sobrevivientes de larga duración sin progresión de la enfermedad” están siendo estudiados intensamente, para tratar de obtener conocimientos que pudiesen ayudar a mejorar los tratamientos y a desarrollar vacunas.

Una cosa que sí sabemos, es que los cuadros de SIDA, con disminución de los linfocitos CD4+, no existen sin infección por el VIH y no se observan en personas seronegativas aunque consuman drogas recreacionales (52,53). Aunque algún estudio reciente (178) ha sugerido que el uso activo de drogas inyectadas acelera la progresión a SIDA en personas infectadas por el VIH, la mayor parte de los investigadores no han encontrado esa relación (179). Un ejemplo se muestra en la Figura 3, donde, en una cohorte de hombres homosexuales/bisexuales en Vancouver, la caída de las células CD4+ estuvo asociada solamente a la seropositividad para VIH y no al uso de drogas (53). En esa misma cohorte se identificaron 78 hombres seronegativos que habían estado inhalando nitrito de amilo (“poppers”) de manera regular por cerca de 10 años, ninguno de los cuales desarrolló ningún tipo de enfermedad compatible con SIDA (55). El uso de drogas recreacionales no puede por sí solo ser el causante del SIDA, debe ser obvio en casos como el del SIDA perinatal en Africa (180) donde no se puede sospechar que la madres, infectadas heterosexualmente, sean consumidoras de drogas.

El SIDA también ocurre en personas infectadas por transfusión sanguínea (151), y ciertamente también en hemofílicos infectados por productos sanguíneos contaminados (181-184). En promedio, las personas infectadas por transfusión sanguínea desarrollan el SIDA unos 7 años después de la infección (185). Como pasa con las otras rutas de infección, en los hemofílicos infectados por VIH, la velocidad de progresión al SIDA varía de acuerdo a la edad, siendo más lenta en pacientes menores de 25 años. En el estudio de Goedert y colaboradores (182), el 44% de los pacientes mayores de 35 años

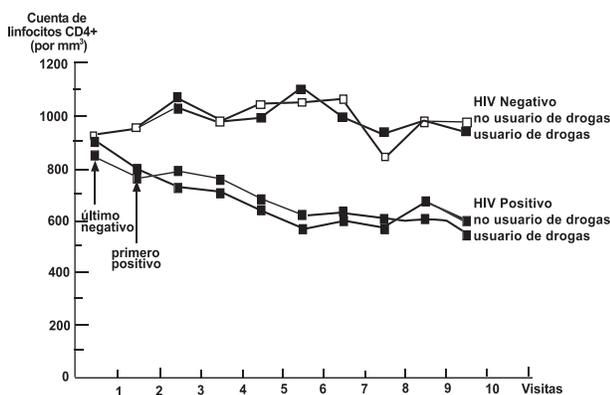


Figura 3. Caída en el número de linfocitos CD4+ en un cohorte de 715 hombres homosexuales/bisexuales en Vancouver, Canadá, que se siguieron por un tiempo medio de 8,6 años. En esa cohorte ocurrieron 136 casos de SIDA, todos ellos entre 365 hombres que estaban infectados por el VIH, mientras ningún caso ocurrió entre los seronegativos. En esa cohorte, el 88% de los voluntarios, en ambos grupos, inhalaban nitrito de amilo ("poppers"). Sin embargo, sólo aquellos hombres que estaban infectados por el VIH mostraron un caída en el número de los linfocitos CD4+, irrespectivamente del uso o no de nitrito de amilo (Figura adaptada de la referencia 53).

habían desarrollado el SIDA dentro de los primeros ocho años de la infección (muy similar a la velocidad de progresión en homosexuales/bisexuales), mientras que durante el mismo período, sólo el 13% de los niños menores de 17 años y el 27% de los jóvenes entre 18 y 34 años habían progresado a SIDA.

El VIH se ha diseminado por todo el mundo y la vía de transmisión más común es la heterosexual

Cuando los primeros casos de SIDA fueron identificados en los Estados Unidos en 1981, ya el VIH tenía varios años diseminándose de manera silente en varias partes del mundo. Hoy se encuentra presente en todo el mundo (Cuadro 2). La OMS estima que hasta ahora han ocurrido cerca de 18 millones de infecciones por VIH en el mundo, la mayoría de ellas en el África sud-Sahariana (5,6). Debido al período prolongado de latencia clínica de la enfermedad, no todas las personas infectadas han desarrollado el SIDA, aunque se estima que al menos 4,5 millones de ellas ya han progresado a la enfermedad y de esas, aproximadamente la mitad ya han muerto. Si las tendencias epidemiológicas actuales

continúan, el número total de personas infectadas por el VIH para el año 2000 llegará a 30-40 millones y el número acumulado de personas con SIDA a unos 12 millones, la mayoría de las cuales actualmente ya están infectadas.

La pandemia del VIH/SIDA puede entenderse mejor si se comprende que la misma está formada por múltiples epidemias en diferentes partes del mundo, cada una de ellas con características diferentes. De una manera general uno podría considerar tres grandes patrones de transmisión en el mundo, en las siguientes regiones: África sud-Sahariana; América, Europa, Oceanía y el sureste Asiático.

En África, sobre todo en el sur del Sahara, el VIH ha estado presente de manera endémica por lo menos por dos décadas, la epidemia ha sido explosiva y el virus transmitido por vía heterosexual (118,119,186,187). En muchos de esos países, una alta proporción de los adultos, sobre todo aquellos que viven en las zonas urbanas, ya están infectados (188), y la proporción de mujeres y hombres infectados es casi igual. En Uganda, por ejemplo, se estimó que el 29% de las mujeres que atendían una clínica materno infantil en Kampala, la capital, ya estaban infectadas (189), aunque la seroprevalencia para VIH es menor, un promedio de 8%-13%, en adultos que viven en zonas rurales o semiurbanas en Uganda (119,190). En Kigali, la capital de Ruanda, la seroprevalencia para VIH entre mujeres jóvenes se estimó entre 18% y 30% (191,192). Sin embargo, en otros países africanos los niveles de seroprevalencia para VIH pueden ser algo más bajos, tal como en Kinshasa, capital de Zaire, donde se sitúa entre el 5% y el 6% (193). Es interesante señalar, sin embargo, que los niveles de seroprevalencia para VIH en trabajadoras sexuales, o en personas que consultan por otras enfermedades de transmisión sexual, son siempre mucho más elevados que en la población general (194). La alta frecuencia de transmisión heterosexual de VIH en África pudiera ser debida al papel facilitador de otras enfermedades de transmisión sexual (195-198), que podrían aumentar la carga viral en el donante infectado y ofrecerían puertas de entrada al virus en el receptor no infectado. La alta prevalencia de VIH en África ha estado acompañada de la mortalidad concomitante por SIDA, como lo describí anteriormente en relación a la cohorte de Uganda (119). En otro estudio realizado en Kinshasa, se siguieron 101 personas asintomáticas infectadas por el VIH y 1 843 personas seronegativas; al cabo de dos años, ninguna de las personas seronegativas

Cuadro 2

Estimaciones sobre el número de infecciones por VIH y casos de SIDA en el mundo (1994)*

Región	Número estimado acumulado		Ruta más común de infección**	Subtipo (S) del VIH**
	Infecciones por VIH	Casos de SIDA		
EUA y Canadá	1 000 000 +	400 000	HO/Bi,UDI	B
América Latina y el Caribe	2 000 000	410 000 +	Ho/B	B,C,F,(E?)
Europa	500 000 +	180 000	Ho/Bi,UDI	B
Africa	11 100 000 +	3 200 000 +	He/Pn	C,D,A,E
Asia	3 100 000 +	250 000	He	C,E,B
Oceanía	25 000 +	10 000	Ho/Bi,UDI	B
Mundo	18 000 000 +	4 500 000 +	He	C,E

*Basado en referencias 5,6 (actualizado hasta fines de 1994)

** Ho/Bi: Homosexual/bisexual; UDI: Usuario de drogas inyectadas; He: Heterosexual; Pm: Perinatal

*** Referencia : 110

habían desarrollado la enfermedad, mientras que el 31% de los infectados habían muerto de SIDA, o había desarrollado síntomas de la enfermedad (199). Muchos otros estudios, publicados o no, confirman la letalidad de la infección por VIH en el Africa (119,189,200,201), aunque el subregistro de los casos es muy grande (202), lo cual dificulta la interpretación de los datos epidemiológicos.

El gran número de las mujeres infectadas en Africa ha resultado también en un gran número de recién nacidos infectados perinatalmente, probablemente más de un millón, de los cuales la mitad ya ha muerto (5,6,180). No todos los niños nacidos de una madre infectada nacen infectados, y la proporción varía entre 13% y 32% en países industrializados, y 25% y 48% en países en vías de desarrollo (203). Las razones para esa diferencia no son bien conocidas, pero parecieran estar relacionadas con la carga viral en la madre (204-209). Lo que sí parece estar bien establecido es que muchas de esas infecciones perinatales ocurren durante el momento del parto, o durante la lactancia materna, lo que haría posible el diseño de intervenciones preventivas (210-213). Quizás relacionada con el momento cuando ocurre la infección, es la severidad de la enfermedad en el recién nacido; un 15%-20% de ellos desarrollan el SIDA durante su primer año de vida, mientras que los restantes tienen un curso de enfermedad más lento, parecido al de los adultos (205).

Un segundo patrón epidemiológico ocurre en la mayoría de los países industrializados, como los Estados Unidos, pero también en la mayoría de los

países de la América Latina. En esos países, el virus comenzó a diseminarse en los años 70 y ha ocasionado epidemias que han sido relativamente moderadas, y que básicamente se han mantenido restringidas a personas que practican las llamadas conductas de alto riesgo, especialmente en hombres homosexuales/bisexuales, y en personas que usan drogas inyectadas (la excepción en las Americas es el Caribe, donde la epidemia ha sido intensa y por transmisión heterosexual). Sin embargo, ya existe una tendencia al aumento de la transmisión heterosexual en los Estados Unidos (214), en Europa (215-217), así como también en la América Latina. La transmisión heterosexual del VIH en los Estados Unidos y en Europa se ha documentado en estudios de parejas discordes, en la cual un miembro de la pareja está infectado (por uso de drogas o por transfusión) y el otro no lo está (218,219). Un estudio colaborativo reciente, realizado en varios países europeos, encontró que la frecuencia de seroconversión en parejas discordes que usaron preservativos de manera constante, fue muy alto, en el orden de un 4,8% por año (220,221).

El tercer patrón epidemiológico es el que se está observando actualmente en el sureste asiático, especialmente en la India (222) y en Tailandia (223-230), donde el VIH fue introducido a mediados de la década de los 80, sobre todo entre usuarios de drogas inyectadas, para luego diseminarse muy rápidamente por vía heterosexual. Para 1993, la prevalencia de la infección por VIH en Bangkok, capital de Tailandia, alcanzó un 36% entre los usuarios de drogas inyec-

tadas y un 8% entre hombres que consultaban en clínicas de enfermedades de transmisión sexual. De continuar esa tendencia, la OMS estima que, para el año 2000, por ejemplo, habrían más infecciones por VIH en la India solamente, que en todo el Africa del sud-Sahara.

Como era de esperarse, la diseminación del VIH en los diferentes continentes ha sido acompañada por la aparición de casos de SIDA (5,6,213). Todavía no está claro por qué la epidemia de VIH/SIDA por transmisión heterosexual ha sido explosiva en Africa, y ahora también en Asia, y no lo ha sido hasta ahora en las Américas o en Europa. Las dos explicaciones tradicionales para aclarar esas diferencias se basan en el papel facilitador de la transmisión del VIH por otras enfermedades de transmisión sexual, que ya hemos discutido (195-198), y en el efecto positivo de campañas educativas y otras intervenciones preventivas, al menos en los países más desarrollados (232). Sin embargo, una posibilidad adicional que se está investigando actualmente, es que los diferentes subtipos del VIH (110) pudiesen tener diferente capacidad para infectar células de la mucosa genital, lo cual podría facilitar o no su transmisión heterosexual. Según esta hipótesis, el subtipo B del VIH, el cual es el prevalente en las Américas y en Europa, no se transmitiría fácilmente por vía heterosexual, mientras que otros subtipos, tales como el subtipo C (prevalente en la región sur del Africa, y en la India) o el subtipo E (prevalente en el Africa central y en Tailandia), serían más fácilmente transmisibles a través de infección de la mucosa. Desafortunadamente, cepas de VIH del subtipo C, ya se encuentran circulando en la América Latina (110); y de ser cierta la hipótesis anterior, podríamos esperar un aumento en la transmisión heterosexual del VIH en nuestros países (233). En este sentido, un estudio reciente describió que la transmisión heterosexual del VIH en el norte de Tailandia, donde ya sabemos predomina el subtipo E del virus, fue por lo menos diez veces más eficiente que la reportada en los Estados Unidos, lo cual podría explicar la rápida diseminación del VIH en este país (234).

En resumen, de los 18 millones de infecciones por el VIH que ha ocurrido en el mundo, cerca del 90% han ocurrido en países en vías de desarrollo y cerca del 80% han sido transmitidas heterosexualmente. Otras vías de transmisión, tales como el uso de drogas inyectadas, o la transfusión de sangre contaminada, son en general de menor importancia,

aunque pueden ser de gran impacto en un contexto local (235). A pesar de la gran publicidad que recibió el caso de unas infecciones asociadas a un dentista en la Florida (236,237), es reconfortante saber que menos de 100 infecciones por VIH asociadas al trabajo de prestación de servicios médicos se han documentado (238-240). Ese número bajo de infecciones notificadas se debe posiblemente al nivel relativamente bajo de VIH en la sangre de personas infectadas, a la medidas de bioseguridad que se han implantado, así como también a las dificultades en la notificación y, muchas veces, en diferenciar si la infección en el trabajador de salud se debió realmente a un accidente de trabajo o a la existencia de otras conductas de alto riesgo.

Hay un desfase en el tiempo entre la introducción del VIH en una comunidad y la aparición de casos de SIDA

Cuando se analiza la epidemiología del VIH y su relación con la aparición de casos de SIDA, es necesario recordar tres cosas, primero: que las estimaciones por continente, o por país, reflejan la consolidación de datos que pueden corresponder a múltiples epidemias locales, no necesariamente generalizables a todas las situaciones; segundo: que la mayoría de las estadísticas, especialmente en los países menos desarrollados, tienen un problema grave de subregistro de casos; y tercero: que debido al período de latencia clínica de la enfermedad, existe un desfase en el tiempo, entre la infección por el VIH y la aparición del SIDA en una población dada. Tomemos un ejemplo de los Estados Unidos, específicamente una población de hombres homosexuales/bisexuales en San Francisco, California (Figura 4) (241,242). La incidencia de infección por VIH en esa población fue muy alta entre los años 1978 y 1985, para luego caer, debido a la saturación parcial de la población a riesgo (se calculó que el 50% de estos hombres homosexuales/bisexuales ya estaban infectados para el año 1985) y por los cambios de conducta que disminuyeron el riesgo de infección. Ese pico de infección por VIH fue seguido por la aparición de casos de SIDA en esa población, con un desfase de unos 8 años, que como ya sabemos, corresponde al período promedio de latencia clínica. De manera pues, que no es paradójico que el número de casos de SIDA en esa población esté aumentando, mientras que la incidencia ya ha caído considerablemente y la prevalencia se mantiene más o

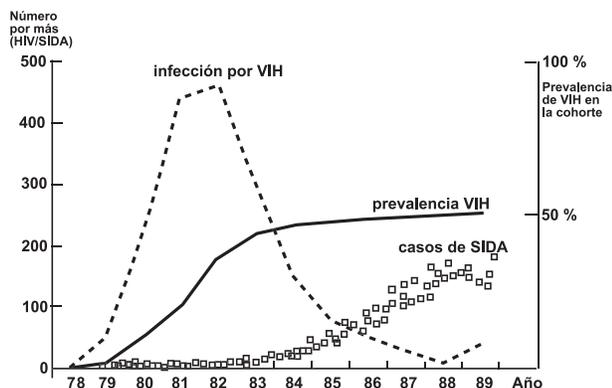


Figura 4. Asociación entre la infección por VIH y los casos de SIDA en hombres homosexuales/bisexuales en San Francisco, California. La incidencia mensual de infecciones por el VIH está indicada por la línea discontinua. Los cuadros pequeños señalan la incidencia mensual de casos de SIDA. La línea continua indica la seroprevalencia para el VIH en un grupo de hombres homosexuales/bisexuales que participaron en una prueba de la vacuna contra la hepatitis B en San Francisco. (Figura adaptada de las referencias 214,242).

menos estable. Un análisis similar debe ser hecho en otras poblaciones, antes de concluirse que existen incongruencias epidemiológicas en la relación VIH/SIDA.

Experimentos en animales apoyan un papel etiológico del VIH en el SIDA

Los tres modelos animales de SIDA que han sido más utilizados son: infección de chimpancés con el VIH tipo 1 (VIH-1), infección de monos con el VIH tipo 2 (VIH-2), e infección de monos con el virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS) (243-245). El VIH pertenece a una gran familia de retrovirus (lentivirus) que infectan una variedad de especies de primates, incluyendo al hombre (246). Hasta ahora, cuando hemos hablado de VIH, nos hemos referido principalmente a uno de los tipos de este virus, el VIH-1, el cual es responsable del mayor número de casos de SIDA en el mundo (110,247). Sin embargo, existe un segundo tipo del VIH, el VIH-2, el cual también está asociado a casos de SIDA, sobre todo en algunos países del Africa del oeste, aunque éste se disemina más lentamente (248) y es menos patogénico que el VIH-1 (249,250), probablemente

como resultado de la baja viremia que induce en los pacientes (251,252). También existen una variedad de lentivirus de primates, conocidos como el VIS, que infectan de manera natural numerosas especies de primates en el continente africano, aunque en general esas infecciones naturales no resultan en enfermedad en el hospedero habitual (243,246). El VIH-1 está genéticamente relacionado con virus que se han aislado de chimpancés (253,254), aunque el VIH-2 está más relacionado genéticamente con virus aislados de una especie de mono que es abundante en el Africa del oeste (*Cercocebus atys*), precisamente donde la epidemia por VIH-2 es más marcada (255,256). Eso ha llevado a especulaciones sobre la reciente introducción de lentivirus simios en poblaciones humanas, como una explicación del origen de la pandemia de VIH.

Aunque el cruce entre especies se ha documentado con diversos lentivirus que infectan primates, no todas las especies de primates son susceptibles a todos los lentivirus. En efecto, el chimpancé es el único primate que de manera reproducible es susceptible a la infección por el VIH-1, aunque esa infección no resulta en enfermedad, ni en la disminución en el número de linfocitos CD4+ (244,245). No se sabe a ciencia cierta por qué el VIH-1 se comporta en el chimpancé como un virus no patógeno. Uno tendría a especular que si el VIH-1 es ancestralmente relacionado a virus de chimpancés, como parece ser el caso (246), sería posible entonces que ese animal no considerase al VIH-1 como un patógeno, tal como ocurre con otros lentivirus de primates en sus hospederos naturales. La situación sería muy diferente en el caso de los humanos, que seríamos hospederos recientes del VIH-1, todavía sin haber tenido el tiempo para desarrollar mecanismos de resistencia al mismo. Esa no virulencia del VIH-1 para el chimpancé ha limitado la utilidad de ese animal para estudios de patogenicidad con el VIH-1.

Por otro lado, el VIH-2 tiene un rango de hospederos más amplio y puede infectar una mayor variedad de especies de primates. En algunos de esos primates, tales como los monos cinomolgos (*Macaca fascicularis*), la infección por VIH-2 no conduce a enfermedad (257). Sin embargo, la infección por VIH-2 de los monos cola de cerdo (*Macaca nemestrina*) resulta en seroconversión seguida de una infección crónica, que determina una reducción en el número de linfocitos CD4+ (258). Más recientemente se ha descrito también que la infección por

VIH-2 de monos babuinos (*Papio cynocephalus*) resulta en infecciones crónicas, también con reducción del número de linfocitos CD4+, e inducción de linfadenopatías y de otras manifestaciones típicas del SIDA (259).

Aunque sólo recientemente se ha logrado demostrar la inducción de SIDA en animales infectados con el VIH-2, con anterioridad se tenía ya abundante información sobre la capacidad del VIS de causar el SIDA en varias especies de primates (243,245). La historia natural de la inmunodeficiencia inducida por VIS en monos es similar a la de la infección por VIH en el hombre (260), aunque la muerte del animal normalmente ocurre dentro de los dos años siguientes a la infección (245). Los monos infectados con el VIS desarrollan enfermedad, incluso se inoculan con virus originados de clones moleculares infecciosos, que de una manera definitiva excluiría cualquier posibilidad de contaminación con algún otro agente adventicio que pudiera estar presente en el inóculo (261-263).

El conocimiento de que el VIH y el VIS son los causantes de la inmunodeficiencia en el hombre y en modelos animales, ha llevado a un esfuerzo intenso en el desarrollo de vacunas preventivas, que ya hemos discutido en otras oportunidades (264,265) y que no repetiré aquí. Varias de esas vacunas experimentales contra el VIH-1 han logrado proteger chimpancés contra la infección por ese virus. Así mismo, vacunas experimentales contra el VIH-2 y el SIV han logrado proteger monos contra la infección o, al menos contra la progresión de la enfermedad, esto último confirmando el papel etiológico de esos virus en la inducción de enfermedad.

CONCLUSIONES

Entre los microbiólogos, virólogos e infectólogos todavía existe una necesidad histórica de exigir el cumplimiento de los postulados de Koch (o postulados de Henle-Koch) como prueba de causalidad de una enfermedad por un agente microbiano dado, a pesar de que en muchas oportunidades se han reconocido numerosas limitaciones de los mismos (incluso por el mismo Koch!), especialmente en el caso de las enfermedades virales (24,266). Sin embargo, Peter Duesberg (23) ha argumentado que el VIH no puede ser la causa del SIDA, porque no cumple con dichos postulados.

Examinemos la información que hemos discuti-

do en este artículo, a la luz de los tres postulados de Koch (24,266,267):

1. Primer postulado: "El agente microbiano está presente en cada caso de la enfermedad en cuestión, y circunstancias que explican los cambios patológicos y el curso clínico de la enfermedad":
 - El VIH está epidemiológicamente asociado al SIDA en todas partes del mundo (y su mecanismo más frecuente de transmisión es por vía heterosexual).
 - Aunque existen otras causas de inmunodeficiencia primarias o secundarias en humanos, no existen cuadros compatibles con SIDA que no estén asociados al VIH.
 - El VIH está presente y puede aislarse de todos los pacientes con SIDA, así como también de pacientes en el período de latencia de la enfermedad.
 - Incluso durante el período de latencia el VIH se multiplica activamente, especialmente en los órganos linfáticos, aunque también se encuentra presente en un número alto de linfocitos CD4+ circulantes, una de las células blanco más importantes del virus y un elemento clave de la coordinación del sistema inmune.
 - La multiplicación viral va acompañada de una disminución de los linfocitos CD4+. La disminución de los linfocitos CD4+ podría deberse a una acción citotóxica directa del virus o mediada por mecanismos indirectos.
 - La historia natural de la infección por VIH, desde la infección aguda primaria, hasta la progresión a enfermedad avanzada o SIDA, pasando por el período de latencia clínica, puede explicarse en términos de la actividad viral y de la disminución de los linfocitos CD4+.
2. Segundo postulado: "El agente no está presente en ninguna otra enfermedad de manera fortuita, o como un parásito no patogénico":
 - El VIH no está asociado a ninguna otra enfermedad que no conduzca a una destrucción progresiva del sistema inmune, con pérdida de los linfocitos CD4+.
 - Cuando el VIH se aísla de una persona asintomática, es posible evidenciar marcadores de laboratorio que indican un deterioro progresivo de las funciones inmunológicas, que de una manera más o menos predecible, lo llevará al SIDA en un tiempo promedio de 8 años.

3. Tercer postulado: "El agente aislado, y repicado en "cultivo puro", puede inducir la enfermedad (y el agente puede ser reaislado de esos casos)":

- A excepción del hombre, el chimpancé es el único primate que puede ser infectado por el VIH-1, aunque este virus no es capaz de producirle enfermedad (naturalmente, la inoculación intencional del VIH-1 en seres humanos, para demostrar este postulado, es totalmente inaceptable desde el punto de vista ético).
- Sin embargo, el VIH-2, que también es una causa de SIDA en el hombre, es capaz de infectar otras especies de primates, produciendo disminución en el número de los linfocitos CD4+ y, en ciertos casos, induciendo el desarrollo de manifestaciones típicas del SIDA.
- Virus simios relacionados (VIS) también son capaces de producir SIDA en monos, incluso cuando se usan virus originales a partir de clones moleculares infecciosos, libres de cualquier otro posible agente contaminante (Esta es una fuerte evidencia basada en virología comparada). En todos estos casos, el virus puede ser reaislado de los animales infectados.

De manera pues, que la relación VIH/SIDA cumple con los postulados de Koch, probablemente de una manera más estricta que en muchas otras enfermedades virales. Por ejemplo, nadie se atrevería a dudar de la etiología de la poliomielitis, argumentando que este virus también se aísla de personas sanas que nunca llegan a desarrollar la enfermedad (la cual ocurre solamente en uno de cada cien niños infectados), o que hay casos de parálisis flácida sin que se aísla el virus (otros enterovirus pueden ocasionalmente causar casos parecidos a la poliomielitis), o que en pacientes avanzados ya no se puede demostrar la actividad viral (aunque una modificación de los postulados clásicos aceptaría en este caso la presencia de anticuerpos como prueba de una infección viral pasada).

En conclusión, la relación VIH/SIDA no es una teoría más, sino un conocimiento científico establecido por numerosas investigaciones. El que no tengamos respuesta para todas las interrogantes clínicas, etiopatogénicas o epidemiológicas que puedan existir, no podría justificar hoy en día ninguna duda sobre el papel etiológico del VIH en el SIDA.

Nota final

Posterior a la preparación de este artículo, fue

publicado en el número correspondiente al 9 de diciembre de 1994 de la revista "Science", un análisis sobre el "Fenómeno Duesberg" (268). Dicho artículo se basó en una revisión de la literatura científica, en entrevistas con más de 50 personas ("defensores" y "detractores" de Duesberg) y en discusiones con Duesberg mismo. Las conclusiones de dicho artículo coinciden con las nuestras y, en algunos aspectos, las complementan. En resumen, ese artículo presenta información adicional mostrando que: (1) la administración de Factor VIII por sí sólo no causa SIDA en los hemofílicos, a menos que esté asociada a infección por el VIH; (2) la desafortunada contaminación accidental con VIH de tres técnicos de laboratorio, los ha llevado a SIDA (en un caso) o a una reducción severa en el número de los linfocitos CD4+ (en los otros dos), lo cual podría ser considerado como una trágica demostración en el humano del tercer postulado de Koch; (3) la introducción del VIH en Tailandia ha llevado apareado un aumento en el número de casos de SIDA notificados en ese país, los cuales subieron de 18 en 1988, a un total de 8 114 para 1993; (4) el consumo de drogas recreacionales, o la administración de AZT (zidovudina), por sí solas, no causan inmunodeficiencias características del SIDA. Nuevamente, en esta oportunidad, aun con las evidencias planteadas, Duesberg continuó manteniendo su posición de no aceptar al VIH como la causa del SIDA.

REFERENCIAS

1. Gottlieb MS, Schanker H, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N Engl J Med* 1981;305:1425-1430.
2. Grmek MD. *Histoire du SIDA*, Paris: Editions Payot, 1989 (Traducción en inglés: *History of AIDS*. Princeton, New Jersey: University Press, 1990).
3. Merson MH. Slowing the spread of HIV: Agenda for the 1990s. *Science* 1993;260:1266-1268.
4. World Bank. *AIDS: a threat to development*. En: *World Development Report 1993: Investing in Health*. New York: Oxford University Press, 1993:99-107.
5. Mertens TE, Burton A, Stoneburner R, et al. Global estimates and epidemiology of HIV infections and AIDS. *AIDS* 1994; 8(suppl 1):S361-S372.
6. World Health Organization, Global Programme on AIDS. *The HIVS/AIDS Pandemic: 1994 Overview*. Geneva, WHO/GPA, 1994.

7. Barre Sinoussi F, Chermann J-C, Rey F, et al. Isolation of a T-Iymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-871.
8. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984;224:500-503.
9. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, et al. Antibodies reactive with human T-Iymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* 1984;224:506-508.
10. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, et al. Isolation of Iymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science* 1984;225:840-842.
11. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev* 1993;57:183-289.
12. Duesberg PH. Retroviruses as carcinogens and pathogens: expectations and realities. *Cancer Res* 1987;47:1199-1220.
13. Duesberg PH. SIDA. Causas y consecuencias. *Gac Méd Caracas* 1994;102:103-114.
14. Booth W. A rebel without a cause of AIDS. *Science* 1988;239:1485-1488.
15. Ward R. Mainstream scientists confront unorthodox view of AIDS. *Nature* 1988;332:557.
16. Booth W. Duesberg gets his day in court. *Science* 1988;240:279.
17. Rubin H. Etiology of AIDS. *Science* 1988;241:1389-1390.
18. Duesberg P. HIV is not the cause of AIDS. *Science* 1988;241:514-517.
19. Blattner W, Gallo RC, Temin HM. HIV causes AIDS. *Science* 1988;241:515-516.
20. Gingsberg HA. Science forum on AIDS; a summary. Does HIV causes AIDS? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988;1:165-172.
21. Booth W. AIDS paper raises red flag at PNAS. *Science* 1989;243:733.
22. Duesberg P. Duesberg's PNAS. *Science* 1989;243:1125.
23. Duesberg PH. Human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome: Correlation but not causation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:755-764.
24. Evans AS. Does HIV cause AIDS? An historical perspective. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989;2:107-113.
25. Weiss RA, Jaffe RW. Duesberg, HIV and AIDS. *Nature* 1990;345:659-660.
26. Duesberg PH. Duesberg replies. *Nature* 1990;346:788.
27. Pinching AJ, Jeffries DJ, William Harris, JR, et al. HIV and AIDS. *Nature* 1990;347:324.
28. Holden C. Virology dead, says Duesberg. *Science* 1990;250:1514.
29. Duesberg P. Virus hunting and the scientific method. *Science* 1991;251:724.
30. Duesberg PH. AIDS epidemiology: Inconsistencies with human immunodeficiency virus and with infectious diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:1575-1579.
31. Maddox J. AIDS research turned upside down. *Nature* 1991;353:297.
32. Palca J. Duesberg vindicated? Not yet. *Science* 1991;254:367.
33. Brown P. Conflict rages over alternative AIDS theories. *New Scientist* 1991;132(1789):9-10.
34. Anónimo. Doubts about zidovudine. *Lancet* 1992;339:421.
35. Duesberg PH. HIV as target for zidovudine. *Lancet* 1992;339:551.
36. Tedder RS, Semple MG, Tenat Flowers M, Loveday C, Duesberg PH, Shenton J. HIV, AIDS, and zidovudine. *Lancet* 1992;339:805-806.
37. Maddox J. Rage and confusion hide role of HIV. *Nature* 1992;357:188-189.
38. Maddox J. Media make AIDS wishes come true. *Nature* 1992;358:13.
39. Anónimo. News style abuse of press freedom. *Nature* 1993;366:493-494.
40. Clarke M. Newspaper ducks criticism of AIDS coverage. *Nature* 1993;366:599-560.
41. Garnet G, Anderson R. AIDS, HIV and the Sunday Times. *Nature* 1993;366:716.
42. Clarke M. Anti HIV claims were "grossly distorted". *Nature* 1994;367:103.
43. James R, Blow D, Neil JC, Russell Jones R. AIDS and the Sunday Times. *Nature* 1994;367:109-110.
44. Griffin B, Adam RD, Ghattas K, Holt SJ. AIDS debate continues. *Nature* 1994;367:212.
45. Shenton J, Gildemeister, Dixon P. Still more about AIDS. *Nature* 1994;367:311.
46. Karpas A, Hodgkinson N. AIDS plagued by journalists. *Nature* 1994;368:387.

47. Anónimo. Newspaper revives anti HIV claims. *Nature* 1994;368:577.
48. Nicoll A, Brown P. HIV: beyond reasonable doubt. *New Scientist* 1994;141(1908):24-28.
49. Maddox J. Has Duesberg a right of reply?. *Nature* 1993;363:109.
50. Silvester DJ, Kolladin V, Chieco-Bianchi L, Rossi GB. Duesberg: rights and wrongs. *Nature* 1993;364:96.
51. Cowle J. Wrong ideas. *Nature* 1993;365:202.
52. Ascher MS, Sheppard HW, Winkelstein W, Vittinghoff. Does drug use cause AIDS?. *Nature* 1993;362:103-104.
53. Schechter MT, Craib KJ, Gelmon KA, et al. HIV-1 and the aetiology of AIDS. *Lancet* 1993;341:658-659.
54. Duesberg P. HIV and the aetiology of AIDS. *Lancet* 1993;341:957-958.
55. Schechter MT, Craib KJP, Montaner JSG, Ascher MS, Sheppard HW, Winkelstein W, Dalgleish AG. Aetiology of AIDS. *Lancet* 1993;341:1222-1224.
56. Duesberg P. Aetiology of AIDS. *Lancet* 1993;341:1544.
57. Maddox J. Where the AIDS virus hides away. *Nature* 1993;362:287.
58. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993;362:355-358.
59. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993;362:359-362.
60. Martínez Arcaya A. *La conjura del SIDA*. Caracas: Ediciones Nueva Vision, 1990.
61. Macilwain C. AAAS criticized over AIDS sceptics' meeting. *Nature* 1994;369:265.
62. Dickson D. Critic still lays blame for AIDS lifestyle, not HIV. *Nature* 1994;369:434.
63. Martín JF. Bad example. *Nature* 1994;371:97.
64. Meinart CL. *Clinical trials: design, conduct and analysis*. New York: Oxford University Press, 1986:49.
65. World Health Organization Internacional Collaborating Group. Proposed "World Health Organization Staging System for HIV Infection and Disease": Preliminary testing by an international collaborative cross sectional study. *AIDS* 1993;7:711-718.
66. Fischl MA. An introduction to the clinical spectrum of AIDS. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:149-159.
67. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention: in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993;168:1490-1501.
68. Osmond D, Charlebois E, Lang W, et al. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *JAMA* 1994;271:1083-1087.
69. Selik RM, Starcker ET, Curran JN. Opportunistic diseases reported in AIDS patients: frequencies, associations and trends. *AIDS* 1987;1:175-182.
70. García Tamayo J, Mercheb, JC. La anatomía patológica del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en Venezuela. Estudio de 50 autopsias. *Rev Soc Venez Aler Inmunol* 1989;6:23-29.
71. Mohar A, Romo J, Salido F, et al. The spectrum and pathological manifestations of AIDS in a consecutive series of autopsied patients in Mexico. *AIDS* 1992;6:467-473.
72. Moreira DE, Silva N, Brites C, et al. Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48:687-692.
73. Nelson AM, Perriens JH, Kapita B, et al. A clinical and pathological comparison of the WHO and CDC case definition for AIDS in Kinshasa, Zaire: is passive surveillance valid? *AIDS* 1993;7:1241-1245.
74. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a west African city. *AIDS* 1993;7:1569-1579.
75. Perriens J. *Clinical aspects of HIV-related opportunistic infections in Africa: Tuberculosis and candidiasis*. Tesis doctoral, Ghent (Belgium), Faculty of Medicine, University of Ghent, 1994.
76. Narain JP, Raviglioni MC, Kochi A. HIV associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tuberc Lung Dis* 1992;73:311-321.
77. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, et al. High risk of active tuberculosis in HIV infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992;268:504-509.
78. Allen S, Batungwanayo J, Kerlokowske K, et al. Two year incidence of tuberculosis in cohorts of HIV infected and uninfected urban Rwandan women. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1439-1444.
79. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *AIDS* 1993;7:1345-1349.
80. Moreno S, Baraia Extraburu J, Bouza, E et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients in-

- fected with HIV. *Ann Intern Med* 1993;119:194-198.
81. Herndier BG, Kaplan LD, McGrath MS. Pathogenesis of AIDS lymphomas. *AIDS* 1994;8:1025-1049.
 82. Karp JE. Overview of AIDS related lymphomas: Paradigm of AIDS malignancies. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, editores. *Textbook of AIDS Medicine*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:415-429.
 83. Price RW, Worley JM. Neurological complications of HIV-1 infection and AIDS. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, editores. *Textbook of AIDS Medicine*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:489-505.
 84. Peterman TA, Jaffe HW, Beral V. Epidemiologic clues to the etiology of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1993;7:605-611.
 85. Barillari G, Gendelman R, Gallo RC, Ensoli B. The Tat protein of human immunodeficiency virus type 1, a growth factor for AIDS Kaposi sarcoma and cytokine activated vascular cells, induces adhesion of the same cell types by using integrin receptors recognizing the RGD amino acid sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1941-7945.
 86. Zangerle R, Reibnegger G, Wachter H, Fuchs D. Weight loss in HIV-1 infection is associated with immune activation. *AIDS* 1993;7:175-181.
 87. Coodley GO, Loveless MO, Merrill TM. The HIV wasting syndrome: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:681-694.
 88. Grunfeld C, Schambelan M. The wasting syndrome: Pathophysiology and treatment. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, editores. *Textbook of AIDS Medicine*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:637-649.
 89. Fauci AS. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. *Science* 1993; 262:1011-1018.
 90. Fauci AS, Rosenberg ZF. Immunopathogenesis. En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, editores. *Textbook of AIDS Medicine*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:55-75.
 91. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viraemia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:961-964.
 92. Baumberger C, Kinloch de Loes S, Yerly S, et al. High levels of circulating RNA in patients with symptomatic HIV-1 infection. *AIDS* 1993;7 (suppl 2):S59-S64.
 93. Graziosi C, Pantaleo G, Butini L, et al. Kinetics of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) DNA and RNA synthesis during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:6401-6409.
 94. Koup RA, Ho DD. Shutting down HIV. *Nature* 1994;370:416.
 95. Pantaleo G, Demarest JF, Soudeyns H, et al. Major expansion of CD8+ T cells with a predominant V-beta usage during the primary immune response to HIV. *Nature* 1994;370:463-467.
 96. Scochetman G, George JR. *AIDS testing: methodology and management issues*. New York: Springer Verlag, 1992.
 97. Constantine NT. Serologic tests for the retroviruses: approaching a decade of evolution. *AIDS* 1993;7:1-13.
 98. Delwart EL, Sheppard HW, Walker BD, et al. Human immunodeficiency virus type 1 evolution in vivo tracked by DNA heteroduplex mobility assays. *J Virol* 1994;68:6672-6683.
 99. Asjo B, Morfeldt-Mason L, Albert J, et al. Replicative properties of human immunodeficiency virus from patients with varying severity of HIV infection. *Lancet* 1986;II:660-662.
 100. Nowak MA, May RM, Anderson RM. The evolutionary dynamics of HIV-1 quasi species and the development of immunodeficiency disease. *AIDS* 1990;4:1095-103.
 101. Lang W, Perkins H, Anderson RE, et al. Patterns of T-lymphocyte changes with human immunodeficiency virus infection: from seroconversion to the development of AIDS. *J Acquired Immune Defic Syndr* 1989;2:63-69.
 102. Schechter MT, Craig KJP, Le TN, et al. Progression to AIDS predictors of AIDS in seroprevalent and seroincident cohorts of homosexual men. *AIDS* 1989;3:347-353.
 103. De Wolf F, Lange JMA, Houweling JTM, et al. Appearance of predictors of disease progression in relation to development of AIDS 1989;3:563-569.
 104. Brundage JF, McNeil JG, Miller RN, et al. The current distribution of CD4+ T lymphocyte count among adults in the United States with human immunodeficiency virus infections: estimates based on the experience of the US army. *J Acquired Immune Defic Syndr* 1990;3:92-94.
 105. Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1989;111:223-231.
 106. Tang E. Hepatitis C virus: a review. *West J Med* 1991;155:164-168.
 107. Davey RT, Lane HC. Laboratory methods in the diagnosis and prognostic staging of infection with human immunodeficiency virus type 1. *Rev Infec Dis* 1990;12:912-930.
 108. Ho DD, Moudgil T, Alam M. Quantitation of human

- immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med* 1989;321:1621-1625.
109. Coombs RW, Collier AC, Allain J-P, et al. Plasma viraemia in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;321:1626-1631.
 110. WHO Network for HIV Isolation and Characterization HIV type 1 variation in World Health Organization sponsored vaccine evaluation sites: genetic screening, sequence analysis, and preliminary biological characterization of selected viral strains. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10:1325-1343.
 111. Rubsamen-Waigmann H, Von Briesen H, Holmes H, et al. Standard conditions of virus isolation reveal biological variability of type 1 in different regions of the world. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10:1401-1408.
 112. Duesberg P. HIV free AIDS reports. *Science* 1992; 257:1448.
 113. World Health Organization. Provisional clinical case definition of AIDS. *Wkly Epid rec* 1986;61:72-73.
 114. Colebunders R, Mann JM, Francis H, et al. Evaluation of a clinical case definition of AIDS in Africa. *Lancet* 1987;1:492-494.
 115. Widy-Wirsky R, Berkley S, Downing R, et al. Evaluation of the WHO clinical case definition for AIDS in Uganda. *JAMA* 1988;260:3286-3289.
 116. Colebunders R, Braun M, Nzila N, et al. Evaluation of the WHO clinical case definition of AIDS among tuberculosis patients in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 1989;5:902-903.
 117. Reyder RW, Murgerwa RD. The clinical definition and diagnosis of AIDS in African adults. En: Essex M, Mboup S, Kanki PJ, Kelengayi MR, editores. *AIDS in Africa*. New York: Raven Press, 1994:269-281.
 118. Essex M, Mboup S, Kanki PJ, Kelengayi MR. *AIDS in Africa*. New York: Raven Press, 1994.
 119. Mulder DW, Nunn AJ, Kamali A, et al. Two year HIV-1-associated mortality in an Ugandan rural population. *Lancet* 1994;343:1021-1023.
 120. Cohen J. New virus reports roil AIDS meeting. *Science* 1992;257:604-605.
 121. Gupta S, Ribak CE, Collapudi S, et al. Detection of a human intracisternal retroviral particle associated with CD4+ T-cell deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:7831-7835.
 122. Ho DD, Cao Y, et al. Idiopathic CD4+T lymphocytopenia-immunodeficiency without evidence of HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:380-385.
 123. Spira TJ, Jones BM, Nicholson JKA, et al. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia- an analysis of five patients with unexplained opportunistic infections. *N Engl J Med* 1993;328:386-392.
 124. Duncan RA, von Reyn F, Alliegro GM, et al. Idiopathic CD4+T lymphocytopenia - four patients with opportunistic infections and no evidence of HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:393-398.
 125. Fauci AS. CD4+T-lymphocytopenia without HIV infection no lights, no camera just facts. *N Engl J Med* 1993;328:429-431.
 126. Aledort LM, Operskalski EA, Dietrich SL, et al. Low CD4+ counts in a study of transfusion safety. *N Engl J Med* 1993;328:441-442.
 127. Vermund SH, Hoover DR, Chen K, for the Multicenter AIDS Study. CD4+ counts in seronegative homosexual men. *N Engl J Med* 1993;328:442.
 128. Sheppard H, Winkelstein W, Lang W, Charlebois E, Heymann DL, Belsey E, Esparza JG, Laurence J, Corboy JR, Stevens SR, Griffiths TW, Cooper KD, Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. CD4+T-lymphocytopenia without HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1847-1850.
 129. Djomand G, Diaby L, N'Gbichi JM, et al. Idiopathic CD4+T-lymphocyte depletion in a west African population. *AIDS* 1994;8:843-847.
 130. Harper ME, Merselle LM, Gallo RC, Wong Staal F. Detection of lymphocytes expressing human T-lymphotropic virus type III in lymph and peripheral blood from infected individuals by in situ hybridization. *Proc Nat Acad Sci USA* 1986;83:772-776.
 131. Simmonds P, Balfe P, Peutherer JF, et al. Human immunodeficiency virus infected individuals contain provirus in small numbers of peripheral mononuclear cells and low copy numbers. *J Virol* 1990;64:864-872.
 132. Bagasra O, Hauptman SP, Lischner HW, et al. Detection of human immunodeficiency virus type 1 provirus in monuclear cells by in situ polymerase chain reaction. *N Engl J Med* 1992;326:1385-1391.
 133. Bagasra O, Seshamma T, Oakes JW, Pomerantz RJ. High percentages of CD4-positive lymphocytes harbour the HIV-1 provirus in the blood of certain infected individuals. *AIDS* 1993;7:1419-1425.
 134. Bagasra O, Seshamma T, Oakes JW, Pomerantz RJP. Frequency of cells positive for HIV-1 sequences assessed by in situ polymerase chain reaction. *AIDS* 1993;7(suppl 2):S7-S10.
 135. Graziosi C, Pantaleo G, Demarest JF, et al. HIV-1 infection in the lymphoid organs. *AIDS* 1993;7(suppl 2):S53-S58.
 136. Donaldson YK, Bell JE, Ironside JW, et al. Redistribution of HIV outside the lymphoid system with onset of

- AIDS. *Lancet* 1994;343:382-385.
137. Westermann J, Pabst R. Lymphocyte subsets in the blood: a diagnostic window on the lymphoid system?. *Immunol Today* 1992;11:406-410.
 138. Johnston MI, Hoth D. Present status and future prospects for HIV therapies. *Science* 1993;260:1286-1293.
 139. Caliendo AM, Hirsch MS. Combination therapy for infection due to human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 1994;18:516-524.
 140. Dormont J. Future treatment strategies in HIV infection. *AIDS* 1994; 8(suppl 3):S31-S33.
 141. Gozlan M. Conference: AIDS pathogenesis and prevention. *Lancet* 1994;344:1287-1288.
 142. Ho DD. HIV transmission and factors that influence disease progression. Presentado en el "9e Colloque des Cent Gardes". Octubre 1994, París (Resumen no incluido en el libro de resúmenes. A ser publicado en las memorias de la reunión).
 143. Shaw G, Wei X, Ghosh S, et al. Viral dynamics in HIV-1 infection. Presentando en el "9e Colloque des Cent Gardes". Octubre 1994, París (Resumen incluido en el libro de resúmenes. A ser publicado en las memorias de la reunión).
 144. Gougeon ML, Montagnier L. Apoptosis in AIDS. *Science* 1993;260:1269-1270.
 145. Weiss RA. How does HIV cause AIDS?. *Science* 1993;260:1273-1279.
 146. Lipsky JJ. Concorde lands. *Lancet* 1994;343:866-867.
 147. Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double blind trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-881.
 148. Egger M, Neaton JD, Phillips AN, Davey Smith G, Graham NMH, Montaner JSG, Raboud J, O'Shaughnessy M, Laing PA, Gore S, Graham Bird A, Hirschel B, Aboulker JP, Babiker AG, Darbishire JH, et al. Concorde trial of immediate versus deferred zidovudine. *Lancet* 1994;343:1355-1358.
 149. Coates RA, Farewell VT, Raboud J, et al. Cofactors of progression to acquired immunodeficiency syndrome in a cohort of male sexual contacts of men with human immunodeficiency virus disease. *Am J Epidemiol* 1990;132:717-722.
 150. Lifson AR, Hessel NA, Rutherford GW. Progression and clinical outcome of infection due to human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1992;14:966-972.
 151. Medley GF, Anderson RM, Cox DR, Billard L. Incubation period of AIDS in patients infected via blood transfusion. *Nature* 1987;328:719-721.
 152. Kaplan JE, Spira TJ, Fishbein D, et al. A six-year follow-up of HIV infected homosexual men with lymphadenopathy. *JAMA* 1988;260:2694-2697.
 153. Moss AW, Bacchetti P, Osmond D, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS related condition: three year follow up of the San Francisco General Hospital cohort. *Br Med J* 1988;296:745-750.
 154. Rezza G, Lazzarini A, Angarano G, et al. Risk of developing AIDS in newly seropositive intravenous drug abusers. *J Infect Dis* 1989;159:1156.
 155. Rutherford GW, Lifson AR, Hessel NA, et al. Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow up study. *Br Med J* 1990;301:1183-1188.
 156. Tindall B, Swanson C, Cooper DA. Development of AIDS in a cohort of HIV seropositive homosexual men in Australia. *Med J Aust* 1990;153:260-265.
 157. Veuglers PJ, Page KA, Tindall B, et al. Determinants of HIV disease progression among homosexual men registered in the tricontinental seroconverter study. *Am J Epidemiol* 1994;140:747-758.
 158. Montagnier L, Blanchard A. Mycoplasmas as cofactors in infection due to the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993;17(suppl 1):309-315.
 159. Taylor Robinson D. Are mycoplasmas involved in the pathogenesis of AIDS? En: Girard M, Valette L, editores. "8e Colloque des Cent Gardes". Paris: Fondation Marcel Merieux, 1993:11-16.
 160. Gendelman HE, Phelps W, Feigennbaum L, et al. Transactivation of the human immunodeficiency virus long terminal repeat sequences by DNA viruses. *Proc Natl Acad Sci Usa* 1986;83:9759-9763.
 161. Bartholomew C, Blattner W, Cleghorn F. Progression to AIDS in homosexual men co-infected with HIV-1 and HTLV-1 in Trinidad. *Lancet* 1987;ii:1469.
 162. Webster A, Lee CA, Cook DG, et al. Cytomegalovirus infection and progression towards AIDS in haemophiliacs with human immunodeficiency virus infection. *Lancet* 1989;ii:63-66.
 163. Laurence J. Molecular interactions among herpes viruses and human immunodeficiency viruses. *J Infect Dis* 1990;162:338-346.
 164. Page JB, Lai S, Chitwood D, et al. HTLV-I/II seropositivity and death from AIDS among HIV-1 seropositive intravenous drug users. *Lancet* 1990;335:1439-1441.
 165. Care N, Deveau C, Belanger F, et al. Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. *AIDS*

- 1994;8:797-802.
166. Rosemberg PS, Goedert JJ, Biggar RJ, et al. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. *AIDS* 1994;8:803-810.
 167. Anónimo. Nutrition and HIV. *Lancet* 1991;338:86-87.
 168. Sampson JH, Neaton J. On being poor with HIV. *Lancet* 1994;344:1100-1101.
 169. Hogg RS, Strathdee SA, Craib KJP, et al. Lower socioeconomic status and shorter survival following HIV infection. *Lancet* 1994;344:1120-1124.
 170. Kaslow RA, Duquesnoy R, Van Raden M, et al. A1, Cw7, B8, DR3 HLA antigen combination associated with rapid decline of T-helper lymphocytes in HIV-1 infection. *Lancet* 1990;335:927-930.
 171. Klein MR, Keet IPM, D'Amaro J, et al. Association between HLA frequencies and pathogenic features of human immunodeficiency virus type 1 infection in seroconverters from the Amsterdam cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 1994;169:1244-1249.
 172. Kaslow RA, Mann DL. The role of the major histocompatibility complex in human immunodeficiency virus infection ever more complex? *J Infec Dis* 1994; 169:1332-1333.
 173. Rowe PM. Resistance to HIV. *Lancet* 1993;341:624.
 174. Levy JA. HIV pathogenesis and long term survival. *AIDS* 1993;7:1401-1410.
 175. Buchinder SP, Katz MH, Hessol NA, et al. Long-term HIV-1. Infection without immunologic progression. *AIDS* 1994;8:1123-1128.
 176. Easterbrook PJ. Non-progression in HIV infection. *AIDS* 1994;8:1179-1182.
 177. Keet IPM, Krol A, Klein MR, et al. Characteristics of long-term asymptomatic infection with human immunodeficiency virus type 1 in men with normal and low CD4+ cell counts. *J Infect Dis* 1994;169:1236-1243.
 178. Ronald PJM, Roy Robertson J, Elton RA. Continued drug use and other cofactors for progression to AIDS among injecting drug users. *AIDS* 1994;8:339-343.
 179. Phillips AN, Sabin CA, Mocroft A. Active drug injecting and progresion of HIV infection. *AIDS* 1994;8:385-386.
 180. Lallemand MJ, Lallemand-Le Coeur S, Nzingoula S. Perinatal transmission of HIV in Africa. En: Essex M, Mboup S, Kanki PJ, Kelengayi MR, editores. *AIDS in Africa* New York: Raven Press, 1994:211-236.
 181. Eyster ME, Gail MH, Ballard JO, et al. Natural history of human immunodeficiency virus infections in haemophiliacs: effects on T-cell subset, platelet counts, and age. *Ann Intern Med* 1987;107:1-6.
 182. Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, et al. A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with haemophilia. *N Engl J Med* 1989;321:1141-1148.
 183. Becherer PR, Smiley ML, Matthews TJ, et al. Human immunodeficiency virus-1 disease progression in haemophiliacs. *Am J Hematol* 1990;34:204-209.
 184. Fletcher MA, Mosley JW, Hassert J, et al. Effect of age on human immunodeficiency virus type 1-induced changes in lymphocyte populations among persons with congenital clotting disorders. *Blood* 1992;80:831-840.
 185. Kopec-Schader E, Tinadall B, Learmont J, et al. Development of AIDS in people with transfusion acquired HIV infection. *AIDS* 1993;7:1009-1013.
 186. Piot P, Laga M. Epidemiology of AIDS in the developing world. En : Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, editores. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:109-132.
 187. Piot P, Goeman J, Laga M. The epidemiology of HIV and AIDS in Africa. En: Essex M, Mboup S, Kanki PJ, kelengayi MR, editores. *AIDS in Africa* New York: Raven Press, 1994: 157-171.
 188. United States Bureau of the Census, Center for International Research. *AIDS/HIV surveillance database*. Washington DC, Bureau of the Census, 1989.
 189. Tembo G, Friesan H, Asiimbwe-Okiror G, et al. Bed occupancy due to HIV/AIDS in an urban hospital medical ward in Uganda. *AIDS* 1994;8:1169-1171.
 190. Waver MJ, Serwadda D, Musgrave SD, et al. Dynamics of spread of HIV-1 infection in a rural district of Uganda. *Br Med J* 1991;303:1303-1306.
 191. Bucyendore A, Van de Perre P, Karita E, et al. Estimating the seroincidence of HIV 1 in the general adult population in Kigali, Rwanda. *AIDS* 1993;7:275-277.
 192. Leroy V, Van de Perre P, Lepage P, et al. Seroincidence of HIV 1 infection in African women of reproductive age: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda, 1988-1992. *AIDS* 1994;8:983-986.
 193. Batter V, Matela B, Nsuami M, et al. High HIV-1 incidence in young women masked by stable overall seroprevalence among childbearing women in Kinshasa, Zaire: estimating incidence from serial seroprevalence data. *AIDS* 1994;8:811-817.
 194. Rodier GR, Couzineau B, Gray GC, et al. Trends of human immunodeficiency virus type-1 infection in female prostitutes and males diagnosed with a sexually transmitted disease en Djibouti, east Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48:682-686.
 195. Laga M, Manoka A, Kivucu M, et al. Non ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1

- transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* 1993;7:95-102.
196. Plourde PJ, Pepin J, Agoki E, et al. Human immunodeficiency virus type 1 seroconversion in women with genital ulcers. *J Infect Dis* 1994;170:313-317.
 197. Plummer FA, Tyndall MW, Ndinya-Achola JO, Moses S. Sexual transmission of HIVs and the role of sexually transmitted diseases. En: Essex M, Mboup S, Kanki PJ, Kelengayi MR, editores. *AIDS in Africa* New York: Raven Press, 1994:195-209.
 198. Laga M, Alary M, Nzila N, et al. Condom promotion, sexually transmitted diseases treatment, and declining incidence of HIV-1 infection in female Zairian sex workers. *Lancet* 1994;344:246-248.
 199. N'Galy B, Ryder RW, Kapita B, et al. Human immunodeficiency virus infection among employees in an African hospital. *N Engl J Med* 1988;319:1123-1127.
 200. Colebunders RL, Latif AS. Natural history and clinical presentation of HIV-1 infection in adults *AIDS* 1991;5(suppl 1):S103-S112.
 201. Godfrey-Faussett P, Bagglely R, Scott G, Sichone M. HIV in Zambia: myth or monster?. *Nature* 1994;368:183-184.
 202. Kipp W, Kamugishia J, Rehle T. Reported and expected AIDS cases in Kabarole District, Western Uganda, 1991 and 1992. *AIDS* 1993;7:1284-1285.
 203. Dabis F, Msellati P, Dunn D, et al. Estimating the rate of mother to child transmission of HIV. Report of a workshop on methodological issues. Ghent (Belgium), 17-20 february 1992, *AIDS* 1993;7:1139-1148.
 204. Ziegler JB. Breast feeding and HIV. *Lancet* 1993;342:1437-1438.
 205. Blanche S, Mayaux M-J, Rouziouk C, et al. Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery. *N Engl J Med* 1994;330:308-312.
 206. Weiser B, Nachman S, Tropper P, et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 during pregnancy: relationship of viral titer to mother to child transmission and stability of viral load. *Proc Natl Acad Sic USA* 1994;91:8037-8041.
 207. Lallemand M, Le Coeur S, Samba L, et al. Mother to child transmission of HIV-1 in Congo, central Africa. *AIDS* 1994;8:1451-1456.
 208. Datta P, Embree JE, Kriss JK, et al. Mother to child transmission of human immunodeficiency virus type 1: Report from the Nairobi Study. *J Infect Dis* 1994;170:1134-1140.
 209. Ryder RW, Behets F. Reasons for the wide variation in reported rates of mother to child transmission of HIV - 1. *AIDS* 1994;8:1495-1497.
 210. Van de Perre P, Simonon A, Hitima D-G, et al. Infective and anti infective properties of breastmilk from HIV-1 infected women. *Lancet* 1993;341:914-918.
 211. Anónimo. Zidovudine for mother, fetus, and child: hope or poison? *Lancet* 1994;344:207-209.
 212. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-1180.
 213. Rogers MF, Jaffe HW. Reducing the risk of maternal infant transmission of HIV; a door is opened. *N Engl J Med* 1994;331:1222-1223.
 214. Biggar RJ, Rosemberg PS. HIV Infection/AIDS in the United States during the 1990s. *Clin Infect Dis* 1993;17(suppl 1):S219-S223.
 215. Anderson R. AIDS: trends, predictions, controversy. *Nature* 1993;363:393-394.
 216. Coll O, Torne A, Ercilla G, Sánchez E. Temporal trend of HIV infection among pregnant women in a reference hospital in Barcelona. *AIDS* 1993;7:443-444.
 217. Le Pont F, Valleron A-J, and ACSF. Potential HIV epidemic associated with heterosexual transmission among youth in France. *AIDS* 1993;7:1134-1135.
 218. Seidlin M, Vogler M, Lee E, et al. Heterosexual transmission of HIV in a cohort of couples in New York City. *AIDS* 1993;7:1247-1254.
 219. O'Brien TR, Busch MP, Donegan E, et al. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 from transfusion recipients to their sexual partners. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:705-710.
 220. Johnson AM. Condoms and HIV transmission. *Lancet* 1994;331:391-392.
 221. de Vincenzi E, for the European Study Group of Heterosexual Transmission of HIV. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. *N Engl J Med* 1994;331:341-346.
 222. Jain MK, John TJ, Keusch GT. Epidemiology of HIV and AIDS in India. *AIDS* 1994;8(suppl 2):S61-S75.
 223. Nopkesorn T, Mastro TD, Sangkharomya S, et al. HIV-1 infection in young men in northern Thailand. *AIDS* 1993;7:1233-1239.
 224. Sawanpanyalert P, Ungchusak K, Thanprasertsuk S, Akarasewi P. HIV-1 seroconversion rates among female commercial sex workers, Chiang Mai, Thailand: a multi cross sectional study. *AIDS* 1994;8:825-829.
 225. Nelson KE, Suriyanon V, Taylor E, et al. The incidence of HIV-1 infection in village populations of northern Thailand. *AIDS* 1994;8:951-955.

226. Kitayoporn D, Uneklabh C, Weniger BG, et al. HIV-1 incidence determined retrospectively among users in Bangkok, Thailand. *AIDS* 1994;8:1443-1450.
227. Nelson KE. The epidemiology of HIV infection among injecting drug users and other risk populations in Thailand. *AIDS* 1994;8:1499-1500.
228. Weniger BG, Takebe Y, Ou C-Y, Yamazaki S. Molecular epidemiology of HIV in Asia. *AIDS* 1994;8(suppl 2):S13-S28.
229. Stimson GV. Reconstruction of subregional diffusion of HIV infection among injecting drug users in south-east Asia: implications for early intervention. *AIDS* 1994;8:1630-1631.
230. Hanenberg RS, Rojanapithayakorn W, Kunasol P, Sokol DC. Impact of Thailand's HIV-control programme as indicated by the decline of sexually transmitted diseases. *Lancet* 1994; 344:243-245.
231. Anónimo. AIDS; the third wave. *Lancet* 1994;343:186-187.
232. Choi K-H, Coates TJ. Prevention of HIV infection. *AIDS* 1994;8:1371-1384.
233. Csillag C. HIV-1 subtype C in Brazil. *Lancet* 1994;344:1354.
234. Mastro TD, Satten GA, Nopkesorn T, et al. Probability of female to-male transmission of HIV-1 in Thailand. *Lancet* 1994;343:204-207.
235. Francis HL, Quinn TC. Bloodborne transmission of HIVs in Africa. En: Essex M, Mboup S, Kamki PJ, Kelengayi MR, editores. *AIDS in Africa*. New York: Raven Press, 1994:237-249.
236. Palca J. CDC closes the cases of the Florida dentist. *Science* 1992;256:1130-1131.
237. Ou C-Y, Ciesielski CA, Myers G, et al. Molecular epidemiology of HIV in a dental practice. *Science* 1992;256:1411-1414.
238. Beekmann SE, Fahey BJ, Gerberding JL, Henderson DK. Risky business: using necessarily imprecise casualty counts to estimate occupational risk for HIV-1-infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:371-379.
239. Holmes EC, Zhang LQ, Simmonds P, et al. Molecular investigation of human immunodeficiency virus (HIV) infection in a patient of an HIV infected surgeon. *J Infect Dis* 1993;167:1411-4.
240. Henderson DK. HIV transmission in the health care environment En: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, editores. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:831-839.
241. Brookmeyer R, Gail MH. *AIDS epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1994.
242. Longini IM. The statistics of AIDS. *Science* 1994; 265:1602-1603.
243. Allan JS. Pathogenic properties of simian immunodeficiency viruses in nonhuman primates En: Koff WC, Wong-Staal F, Kennedy RC, editores. *AIDS Research Reviews*. Volumen 1, New York: Marcel Dekker, 1991:191-206.
244. Fultz PN. Human immunodeficiency virus infection of chimpanzees: an animal model for asymptomatic HIV carriers and vaccine efficacy. En: Koff WC, Wong Staal F, Kennedy RC, editores. *AIDS Research Reviews*. Volumen 1, New York: Marcel Dekker, 1991:207-218.
245. Fultz P. Nonhuman primate models for AIDS. *Clin Infect Dis* 1993;17(suppl 1):S230-235.
246. Sharp MP, Robertson DL, Gao F, Hahn BH. Origins and diversity of human immunodeficiency viruses. *AIDS* 1994;(Suppl 1):S27-S42.
247. Myers G. HIV: between past and future. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10:1317-1324.
248. Kanki PJ, Tavers KU, Moup S, et al. Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet* 1994; 343:943-946.
249. Marlink R, Kanki P, Thior I, et al. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science* 1994;265:1587-1590.
250. Whittle H, Morris J, Todd J, et al. HIV-2-infected patients survive longer than HIV 1-infected patients. *AIDS* 1994;8:1617-1620.
251. Talbott R, Kraus G, Looney D, Wong Staal F. Mapping the determinants of human immunodeficiency virus type 2 infectivity, replication efficiency, and cytopathicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4226-4230.
252. Simon F, Matheron S, Tamalet C, et al. Cellular and plasma viral load in patients infected with HIV-2. *AIDS* 1993;7:1411-1417.
253. Peeters M, Honore C, Huet T, et al. Isolation and partial characterization of an HIV related virus occurring naturally in chimpanzees in Gabon. *AIDS* 1989;3:625-630.
254. Peeters M, Franssen K, Delaporte E, et al. Isolation and characterization of a new chimpanzee lentivirus (simian immunodeficiency virus isolate cpz-ant) from a wild captured chimpanzee. *AIDS* 1992;6:447-451.
255. Hirsh V, Olmsted RA, Muphey-Corb M, et al. An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2. *Nature* 1989;339:389-392.
256. Marx PA, Li Y, Lewrche NW, et al. Isolation of a simian immunodeficiency virus related to human im-

- munodeficiency virus type 2 from a west African pet sooty mangabey. *J Virol* 1991;65:4480-4485.
257. Putkonen P, Boottinger B, Warstedt K, et al. Experimental infection of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) with HIV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989;2:366-373.
258. Otten RA, Brown BG, Simon M, et al. Differential replication and pathogenic effects of HIV-1 and HIV-2 in *Macaca nemestrina*. *AIDS* 1994;8:297-306.
259. Barnett SW, Murthy KK, Herndier BG, Levy JA. An AIDS like condition induced in baboons by HIV-2. *Science* 1994;266:642-646.
260. Chakrabarti L, Cumont M-C, Montagnier L, Hurtrel B. Variable course of primary simian immunodeficiency virus infection in lymph nodes: relation to disease progression *J Virol* 1994;68:6634-6642.
261. Kestler H, Kodama T, Ringler D, et al. Induction of AIDS in rhesus monkeys by molecularly cloned simian immunodeficiency virus. *Science* 1990;248:1109-1112.
262. Dewhurst S, Embretson JE, Anderson DC, et al. Sequence analysis and acute pathogenicity of molecularly cloned SIV smm-pBj14. *Nature* 1990;345:636-340.
263. Marthas ML, Ramos RA, Lohman BL, et al. Viral determinants of simian immunodeficiency virus (SIV) virulence in rhesus macaques assessed by using attenuated and pathogenic molecular clones of SIVmac. *J Virol* 1993;67:6047-6055.
264. Esparza J, Osmanov S. The development and evaluation of HIV vaccines. *Curr Opin Infect Dis* 1993; 6:218-229.
265. Esparza J, Osmanov S, Heyward WL. HIV vaccines the progress to date. *Drugs* 1995 (en prensa).
266. Rivers TM. Viruses and Koch's postulates. *J Bacteriol* 1937;33:1-12.
267. Evans AS. Viral infections of human epidemiology and control. Second edition, New York: Plenum Medical Book Company, 1984: 29-33.
268. Cohen J. The Duesberg phenomenon. *Science* 1994; 266:1642-1649.

Dr. José Esparza
80 Route de Frontenex
1208 Genève
Suisse

“Las cartas no publicadas de William Halsted y Harvey Cushing”

“La colección de cartas de William Halsted y Harvey Cushing suministra más información de la que hasta ahora se conocía, acerca de sus complejas relaciones. El contenido de las cartas revela que Halsted le tenía considerable aprecio, aproximándose a veces hacia una preocupación de parentesco. El más joven, inmaduro y menos paciente Cushing, no percibía esto. En realidad, esto fue lo más cerca que pudo Halsted llegar en “conocer y cuidar” a otro individuo. Su retraimiento y comportamiento alejado fueron, aparentemente, mal interpretados por Cushing como no demostrativos de afecto para sí mismo o para los pacientes. Estas cartas revelan que no fue sino hasta que Cushing aceptó la Cátedra de Cirugía en Harvard, cuando comenzó a entender

plenamente el significado de sus relaciones. Mientras Halsted estuvo vivo, Cushing no tuvo conocimiento de la adicción de toda la vida, de su mentor a la cocaína y a la morfina. Fue solamente con dificultad que Cushing llegó a creerlo y a entender los efectos que ello tuvo en el moldeamiento de la personalidad pasiva y callada de Halsted.

Halsted tuvo muchos conocidos, pero pocos podían ser considerados como amigos íntimos. Las personalidades de ambos, Halsted y Cushing, impedían que ambos lograsen una más estrecha relación personal. Sin embargo, esas personalidades les permitieron alcanzar la inmortalidad quirúrgica” (Rutrow I. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166:310-382).