



Luces y sombras de 20 años de investigación en SIDA

Lights and Shadows of 20 Years of Research AIDS

■ José Alcamí Pertejo

Resumen

La historia de la humanidad puede analizarse desde muchas perspectivas, incluida la de las grandes epidemias. En las dos últimas décadas del siglo xx, una nueva y misteriosa enfermedad infecciosa hizo su aparición y se extendió rápidamente por todo el mundo. A nivel científico, médico y social, el SIDA planteó un desafío inesperado al aparecer como la gran enfermedad emergente del siglo xx, en una época en que las enfermedades infecciosas se creían un capítulo controlado en un mundo en el que las grandes epidemias eran un recuerdo lejano. La infección por el VIH ha puesto a prueba y ha permitido demostrar nuestra capacidad de reacción como sociedad tecnológica, la fortaleza de la medicina moderna y la potencia de la ciencia en la era de la biología molecular. Sin embargo, el SIDA es también un paradigma de nuestras limitaciones y contradicciones científicas y sociales.

Palabras clave

SIDA. Enfermedades emergentes. Antirretrovirales.

Abstract

The history of humanity can be analyzed from many perspectives, including that of the great epidemics. In the last two decades of the xx century, a new and mysterious infectious disease has made its appearance and has rapidly extended throughout the world. On the scientific, medical and social level, AIDS posed an unexpected challenge when it appeared as the great emerging disease of the xx century, in an epoch in which it was believed that infectious diseases could be considered a controlled chapter in a world in which important epidemics were a far away memory. HIV infection has put to the test and made it possible to demonstrate our capacity to react as a technological society, the strength of modern medicine and the potency of science in the molecular biology era. However, AIDS is also a paradigm of our limitations and scientific and social contradictions.

El autor es Médico e Investigador de la Unidad de Inmunopatología del SIDA del Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III (Madrid, España).

Key words

AIDS. Emerging diseases. Antiretroviral

■ En este artículo se describen, en primer lugar, los principales hitos científicos de los veinte años transcurridos desde el descubrimiento del VIH en 1983¹. En una segunda parte se analiza de forma crítica este período y lo que en opinión del autor son las claves que han llevado la epidemia a la situación actual. Es ésta una historia de luces y sombras que marca el comienzo de una nueva forma de entender la ciencia, la medicina y las relaciones entre países ricos y pobres. Por eso no es exagerado afirmar que existe un mundo antes y después de la aparición del SIDA.

Recuerdo histórico

1981-1983. El periodo del miedo

En 1981 se comunican cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en la ciudad de Los Ángeles. Casi simultáneamente, en la costa este de EE.UU. se describen otros casos similares o con Sarcoma de Kaposi. La aparición de los primeros casos en hemofílicos permite confirmar al Centro para el Control de Enfermedades (CDC) que existe un nuevo agente infeccioso, transmisible por vía parenteral o sexual, y que produce una profunda inmunosupresión. Nace así el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, que crea una importante alarma en Estados Unidos y donde se registra la primera oleada de casos que afecta en ocasiones a personajes de gran impacto mediático.

1983-1987. Los años dorados

En 1983, investigadores del Instituto Pasteur detectan, a partir de la adenopatía de un paciente, actividad retrotranscriptasa característica de retrovirus, y logran propagarlo en cultivo e identificarlo por microscopía electrónica. Dos grupos americanos confirman los hallazgos un año más tarde. En una vertiginosa espiral de artículos científicos, entre 1984 y 1987 se caracterizan los genes estructurales y reguladores del virus y sus principales funciones. En 1985 se comercializa un test que detecta anticuerpos frente al VIH en los pacientes infectados, lo que permite no sólo su diagnóstico, sino la seguridad en la transfusión de derivados sanguíneos. En 1987 se comercializa el primer antirretroviral, la azido-timidina. En sólo cuatro años se pasa de desconocer todo sobre la nueva enfermedad, a aislar y caracterizar el

¹Aunque existen dos virus capaces de causar SIDA, en este artículo me referiré exclusivamente al VIH-1 que es el causante de más del 99% de los casos. El VIH-2 aislado en 1986 es un virus diferente del VIH-1 limitado a países de la zona del golfo de Guinea y mucho menos patogénico y transmisible. Su origen es también diferente ya que su hospedador natural es el macaco.

agente infeccioso y disponer de un test diagnóstico y un tratamiento, lo que hace de este período uno de los más brillantes de la investigación sobre el SIDA.

1988-1995. Los años de plomo

En el período 1988-1995 no se realizan avances espectaculares. Son los "años de plomo" en los que las cifras de infectados crecen y colapsan los hospitales, en donde hasta el 30% de las camas de Medicina Interna llegan a estar ocupadas por pacientes con SIDA. La epidemia progresa imparable en el África subsahariana disparando todas las alarmas por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Son los años en los que se confirma que la monoterapia con AZT sólo contiene temporalmente la infección, y los pacientes mueren debido a infecciones oportunistas o tumores devastadores. La infección por el VIH vuelve a ser una entrada en "el corredor de la muerte".

1995-2000. Los años del optimismo

En 1995 se producen tres avances de gran importancia. En primer lugar, la aplicación de las técnicas de biología molecular permite cuantificar la viremia en la sangre de los pacientes infectados; este parámetro que pasa a denominarse "carga viral", representa el marcador biológico más importante de progresión a SIDA. En segundo lugar, el estudio de la carga viral demuestra que, al contrario de lo que se creía, el VIH posee una cinética de replicación extraordinariamente agresiva que justifica un tratamiento precoz e intenso de todos los pacientes (*hit hard, hit early*). Por último, aparece una nueva familia de fármacos, los inhibidores de la proteasa, y se empiezan a aplicar las terapias combinadas con dos inhibidores de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la proteasa. Los resultados de esta combinación terapéutica son espectaculares, ya que reduce las tasas de carga viral hasta hacerlas indetectables, y pacientes en estado casi terminal mejoran clínicamente y recuperan la función inmune. La mortalidad por SIDA cae en un 90% con los tratamientos combinados. También en el año 1996 se caracterizan los correceptores del VIH, un hito científico esencial para comprender la patogenia de la enfermedad, y que permite a medio plazo obtener una nueva familia de fármacos: los inhibidores de la entrada viral. En estos años de "optimismo desbordado" se llega a postular mediante modelos matemáticos que los nuevos tratamientos permitirán la erradicación del virus en un período de tres años o, en otras palabras, que la curación es posible.

2000-2003. El período de realismo

Frente al optimismo clínico, la comunidad científica es más crítica y recuerda que determinados aspectos de la biología del VIH, como su capacidad de entrar en fase latente y su alta tasa de mutación, representan barreras para los nuevos tratamientos. Pronto se confirma que la erradicación es imposible con las combinaciones farmacológicas disponibles. Se entra en un período que se caracteriza por una menor agresividad terapéutica debido a los graves efectos

metabólicos de la medicación antirretroviral, la dificultad de conseguir un cumplimiento terapéutico estricto y la aparición de resistencias a los fármacos. Desde el punto de vista clínico la infección por el VIH es hoy una enfermedad crónica y controlable, pero no curable. El arsenal terapéutico se incrementa hasta los 17 fármacos comercializados en la actualidad, que permiten —junto a la aplicación de los tests de resistencias— tratar a los pacientes en fracaso terapéutico. Desde el punto de vista científico se realizan grandes progresos en el campo de la virología, caracterizando los factores celulares que el virus "recluta" para realizar sus funciones. Por último, aunque se confirma la recuperación del sistema inmune con el tratamiento, la respuesta específica frente al VIH no mejora significativamente, lo que indica que el virus continúa escapando a la vigilancia inmune.

Luces y sombras

Los avances realizados en estos 20 años nos permiten afirmar que, sin duda, el VIH es hoy el mejor conocido de todos los virus. Existen, sin embargo, tres grandes fracasos: la inexistencia de una vacuna frente al SIDA, la expansión incontrolada de la epidemia en muchos países del África subsahariana y del sudeste asiático, y que sólo un 5% de los pacientes infectados tengan acceso al tratamiento antirretroviral. En los siguientes apartados se pretende por una parte dar algunas de las claves para comprender la situación en que nos encontramos y cuáles son los desafíos planteados en el futuro inmediato.

El SIDA como paradigma de las enfermedades emergentes: el enemigo olvidado

El descubrimiento de los antibióticos y la aplicación de las vacunas permitieron avances tan espectaculares en el control de las enfermedades infecciosas que hizo albergar la esperanza de que las grandes epidemias serían un recuerdo del pasado. La pandemia de SIDA rompe esta ilusión y hoy sabemos que la lucha contra las enfermedades infecciosas representa un desafío continuo. El término "enfermedades emergentes" define la aparición de enfermedades infecciosas desconocidas hasta el momento o que aparecen en nuevos ecosistemas. El SIDA es el paradigma de esta situación, pero no la única; en las últimas dos décadas, más de 20 epidemias de gérmenes emergentes han sido reconocidas: fiebre de Lasa, Ebola, Gripe aviar, Hantavirus, SARS ("Síndrome respiratorio agudo severo", producido por un coronavirus) y el brote potencial de una nueva variante de gripe. El control de las enfermedades emergentes representa uno de los desafíos más importantes que la medicina tiene planteado en el momento actual.

¿Cómo "emergió" el virus del SIDA? Los análisis de los virus existentes en el chimpancé sugieren que la subespecie *Pan troglodytes troglodytes* es probablemente el hospedador natural del VIH, a partir del cual se produjo el salto a la especie humana. Para que un salto de este tipo se produzca y origine una nueva epidemia se requiere una serie de condiciones.

- a. La coexistencia en el mismo territorio y la interacción entre las dos especies. Distintos primates son utilizados como alimento o como animales domésticos en África desde hace siglos, y representan una fuente potencial de transmisión de nuevos virus a humanos. En el caso del VIH, probablemente la transmisión no es tanto debida a la ingesta de carne de chimpancé como por las heridas que se producen durante su captura.
- b. Que el germen original (SIVcpz en este caso) se adapte al nuevo hospedador y sea capaz de persistir o tener un ciclo infectivo en el mismo.
- c. Que la nueva especie (*Homo sapiens*) sea capaz de transmitir el virus a sus congéneres. Este es un punto esencial: para que exista epidemia no basta el salto interespecie, sino la transmisión "intraespecie".

¿Cuándo se produjo el salto del VIH entre el chimpancé y el hombre? Probablemente el "salto" interespecie se ha producido en numerosas ocasiones, ya que los chimpancés albergan el SIVcpz desde hace cientos de miles de años. Sin embargo, los análisis de secuencias demuestran que el salto interespecie que ha dado origen a la epidemia de SIDA es muy reciente, y se sitúa entre los años 1930-1950. En este período se construyeron infraestructuras en África Central que movilizaron miles de obreros que frecuentemente se alimentaban de carne de primates, y que vivían en condiciones de hacinamiento que facilitaron el éxito del "salto". Según estas hipótesis, los sujetos infectados volvieron a sus lugares de origen o migraron a los suburbios de las grandes ciudades diseminando la epidemia. A partir de 1960, coincidiendo con los procesos de descolonización y los movimientos migratorios, se produce la expansión de la epidemia de SIDA en el planeta.

El SIDA como paradigma de la moderna epidemiología

Como en muchas otras enfermedades, la observación epidemiológica sugirió empíricamente la aparición de una nueva enfermedad y definió sus mecanismos de transmisión. Pero, quizás, lo novedoso en la infección por VIH es que es la primera enfermedad que pone a prueba los modelos de vigilancia epidemiológica existentes en las sociedades modernas, basados en la comunicación por parte de los clínicos y la centralización de la información. Resulta impresionante que la alerta sobre la existencia de una nueva enfermedad transmisible se diera con la comunicación de menos de una docena de casos, pero el análisis de los mismos suministró la evidencia suficiente para disparar las alarmas.

La gran sombra en este terreno es que, a pesar de conocerse los mecanismos de transmisión y las medidas de prevención, la epidemia se ha extendido masivamente en los países en vías de desarrollo. Es un ejemplo más de que las medidas de prevención para ser eficaces deben ser aplicadas activamente mediante estrategias de Salud Pública. Desde mediados de la década de los 80 se anuncia la catástrofe que se cierne sobre el África subsahariana, pero ello no ha impedido que muchos de esos países hayan sido masacrados y su supervivencia eco-

nómica y demográfica se ve amenazada. Sólo debemos recordar que, mientras en 1980 la esperanza de vida en Sudáfrica era de más de 60 años, en el año 2000 apenas alcanza los 40 años. En este país, con un 10% de su población afectada, la pérdida en su capacidad productiva atribuible directamente al SIDA representa un 10%. El argumento de que la falta de infraestructuras sanitarias en los países afectados impide las medidas de prevención, no se sostiene, ya que en países como Uganda y Tailandia sí se ha conseguido el control de la progresión de la enfermedad. A finales del pasado siglo dos hitos muy distintos marcan un cambio de actitud a nivel mundial: el informe del Departamento de Estado americano, anunciando una catástrofe económica e inestabilidad social debido al impacto de la epidemia, y la celebración de la Conferencia mundial del SIDA en Sudáfrica, que representa un aldabonazo en la conciencia de los países desarrollados. Como consecuencia, se inicia la puesta en marcha del Fondo Global de las Naciones Unidas contra el SIDA, una iniciativa que pretende recaudar 10.000 millones de dólares y que hasta el momento sólo parcialmente ha logrado sus objetivos.

El SIDA como paradigma de la ciencia moderna

Los 20 años transcurridos desde el aislamiento del virus del SIDA representan un período especialmente apasionante de la historia de la ciencia y, sin duda, uno de los más brillantes de la biología y medicina modernas. Las causas de este éxito pueden resumirse en los siguientes puntos:

- El SIDA aparece en un momento en que los retrovirus ya son conocidos. En 1970, Temin, Mitsutami y Baltimore caracterizan la transcriptasa inversa que define esta familia de virus, y en 1979 se aísla por el grupo de Robert Gallo el HTLV-I, el primer retrovirus patógeno humano.
- El SIDA se detecta inicialmente en Estados Unidos, donde la rápida extensión de la epidemia moviliza enormes recursos económicos y científicos. En el momento en que este artículo se corrige, se hallan en PubMed 193.756 artículos con el epígrafe "HIV and/or AIDS", lo que supone más de una publicación cada hora durante los últimos 20 años.
- La colaboración entre instituciones académicas, agencias estatales, agentes sociales y compañías farmacéuticas, permiten que la investigación progrese rápidamente y los descubrimientos científicos se apliquen con celeridad.

Sin embargo, la ciencia está inmersa en la sociedad y por ello se ve influida por sistemas sociales, ideologías y modelos políticos y económicos. Esta interacción entre ciencia y sociedad es más visible en determinados temas y situaciones, y la historia del SIDA en estos veinte años refleja muy bien esta interacción. El sistema científico actual se rige por criterios de eficacia, cuando no de éxito, y en la competición por recursos para una investigación cada vez más cara. Esta presión es, por una parte, positiva ya que mejora la competitividad dentro del

sistema, pero introduce elementos que pueden distorsionar el ideal de la investigación científica. Aunque la inmensa mayoría del trabajo científico realizado ha sido excelente y honesto, episodios como la polémica sobre el descubrimiento del VIH, o los casos de fraude por parte de investigadores presionados por publicar a toda costa, han deteriorado la imagen ética de la investigación.

La carencia de una vacuna preventiva eficaz frente al VIH representa el gran fracaso de la investigación sobre el VIH. Los mecanismos de escape viral hacen que la consecución de una vacuna preventiva eficaz sea todavía incierta. A pesar de esto, desde 1986 continuamente se anuncia por distintos científicos en los medios informativos que "una vacuna contra el SIDA estará disponible en pocos años"; una afirmación carente de base científica y que suscita falsas esperanzas. Hasta el momento, la historia de la vacuna no es sólo la historia de un fracaso. Es, también, una historia de sombras, por la escasa inversión realizada inicialmente en su desarrollo, y los criterios, no siempre estrictamente científicos, seguidos a la hora de aplicar los prototipos en humanos.

El SIDA como paradigma de una nueva medicina

Desde el punto de vista médico, el SIDA representó un desafío terrible y de gran dureza en los primeros años de la epidemia. En la década de los 80 se crearon una serie de consultas específicas de infección VIH en los hospitales, por lo general en los servicios de Medicina Interna. Estas unidades, de las que se responsabilizan médicos jóvenes motivados por las enfermedades infecciosas, acaban siendo Unidades monográficas, en las que son seguidos la práctica totalidad de los pacientes infectados por el VIH en nuestro país. Esta concentración de los pacientes en un número pequeño de unidades supone una superespecialización de la actividad clínica, y la posibilidad de realizar y participar en ensayos multicéntricos. Es destacable que prácticamente en todos los estudios clínicos en que se ha establecido la efectividad de los principales tratamientos frente al VIH, la participación de grupos españoles haya sido muy destacada. Esta participación no se limita a incluir pacientes, sino que progresivamente los líderes de los grupos españoles han adquirido un peso importante en el diseño de los estudios y en la coordinación de distintos aspectos de los mismos.

El segundo aspecto que merece destacarse es el liderazgo que en la investigación han tenido los médicos clínicos. En las fases de la investigación sobre el SIDA se han producido "oleadas" de conocimientos, en las que han participado biólogos moleculares, virólogos e inmunólogos. Sin embargo, la incorporación desde 1996 a la investigación en la patogenia del SIDA de médicos con experiencia clínica, ha sido una constante. Esto ha originado una investigación orientada a la solución de preguntas clínicas, o basadas en la patogenia, para las que no bastan sistemas *in vitro*, sino el estudio de muestras clínicas. En cierta manera, la infección por el VIH ha significado una nueva manera de entender y practicar la medicina clínica en la que ha aumentado la proyección investigadora. En el caso de nuestro país, el liderazgo en la investigación sobre el VIH va, sin duda, ligado al trabajo de las unidades de los grandes hos-

pitales que colaboran estrechamente con investigadores básicos, o que han incorporado unidades de investigación en distintos aspectos de la patogenia viral.

Entre las sombras de este área quizás debe destacarse la precipitación por aplicar los últimos conocimientos sin pasarlos suficientemente por el tamiz de la crítica. A lo largo de estos años hemos asistido a cambios muy importantes en las actitudes diagnósticas y terapéuticas, basados en los resultados de los ensayos clínicos multicéntricos y de la investigación básica. Sin embargo, a veces se han sacado conclusiones a partir de datos muy preliminares, y en ocasiones estas pautas han sido reconsideradas o incluso desechadas con posterioridad. Por eso en esta situación es cuando el juicio crítico es más importante.

Por último, el gran fracaso del tratamiento del SIDA es que la terapia sólo alcanza al 5% de los pacientes infectados. En los países en vías de desarrollo apenas un 1% de los pacientes reciben tratamiento antirretroviral. No es la única patología en que se produce esta desigualdad, pero el SIDA es quizás el ejemplo más clamoroso.

Desafíos y oportunidades de la epidemia en el siglo XXI

Conseguir vacunas preventivas y terapéuticas eficaces frente a la infección VIH

En el momento actual existen 25 prototipos listos para ser ensayados en humanos. Su grado de eficacia es incierto, ya que el estudio de los mecanismos de escape del virus revela aspectos insospechados que representan obstáculos gigantescos para obtener una vacuna preventiva eficaz. De hecho, en ningún modelo animal ninguna vacuna ha conseguido proteger frente a la infección. A pesar de todas las incertidumbres, si una vacuna es posible se están poniendo los medios para conseguirla; así, la inversión tanto de fondos públicos como por parte de la industria farmacéutica ha aumentado notablemente en los últimos cinco años.

Facilitar el acceso al tratamiento para todos los pacientes infectados

La XIII Conferencia Mundial sobre el SIDA celebrada en Sudáfrica tuvo un gran impacto en este problema y supuso un revulsivo para la opinión pública mundial. Como consecuencia diferida de esta reunión y de las sentencias del Tribunal Supremo y la presión mundial, el Gobierno de Sudáfrica ha aceptado dispensar medicación antirretroviral a los pacientes seropositivos. El acuerdo por el que los fármacos antirretrovirales serán facilitados por las compañías farmacéuticas a menores precios para los países en vías de desarrollo, tiene mayor trascendencia. Aunque este paso es insuficiente, porque muchos de estos países ni siquiera pueden pagar estos precios reducidos, representa un precedente único, ya que impone el derecho a la salud sobre la ley del libre mercado y los derechos de patente, que generan situaciones injustas en aquellos países que no pueden acceder a costear los tratamientos indispensables para su supervivencia.

Controlar la expansión de la epidemia

El desafío desde el punto de vista epidemiológico estriba en diseñar y aplicar políticas eficaces de Salud Pública en países con recursos limitados. Estas políticas preventivas no se limitan ya a los países del África subsahariana, sino a los nuevos focos de la epidemia en países como China, India y Europa del Este, sobre los que existen datos tan incompletos como alarmantes.

El SIDA como problema global

Sin embargo, quizás el cambio cualitativo más importante en la lucha contra el SIDA viene del convencimiento de que nos encontramos ante una amenaza global que afecta a toda la humanidad. Como consecuencia, el SIDA requiere una respuesta urgente y globalizada y un esfuerzo solidario sin precedentes con los países en vías de desarrollo en los que se encuentran el 95% de los afectados. El Fondo de Naciones Unidas de lucha contra el SIDA representa la iniciativa más importante, pero otros esfuerzos como los de la Fundación Gates y las Agencias internacionales de investigación sobre el SIDA, pueden modificar el pesimista panorama actual.

Además de conseguir los medios económicos necesarios, deben solventarse problemas logísticos muy importantes. No basta con comprar los fármacos o diseñar campañas de prevención, sino que es necesario crear estructuras sanitarias indispensables en todos los frentes de la lucha contra el SIDA en países que no disponen de las mismas. Sólo a través de estructuras integradas de salud será posible la distribución de los fármacos, el reclutamiento de educadores locales para llevar a cabo las campañas de prevención y la coordinación y formación de los médicos en el tratamiento y seguimiento de los pacientes. Además, en un futuro cercano, estas estructuras de salud son las únicas que podrán garantizar el éxito de los ensayos con las nuevas vacunas en las poblaciones altamente expuestas a la infección. Por último, como en todos los casos de ayuda humanitaria, será imprescindible controlar el destino de la financiación en todas las acciones emprendidas. Especialmente importante será conseguir que los fármacos lleguen a sus destinatarios e impedir que su contrabando ilegal sea fuente de enriquecimiento para intermediarios, políticos y funcionarios locales.

Conclusión

La epidemia de SIDA ha cambiado el mundo y nuestra percepción de las enfermedades infecciosas, el papel de la ciencia, la atención médica y los objetivos de la epidemiología. Desde el punto de vista social, el SIDA es un paradigma de la injusticia que la pobreza introduce en la salud y la enfermedad; pero, a la vez, el impacto de la infección por el VIH también ha contribuido a promover la solidaridad en un mundo globalizado.

En estos 20 años, en los aspectos científico y médico, las luces sobrepasan, sin duda, a las sombras. Sin embargo, quizás la gran lección de humildad para los que trabajamos investi-

gando los mecanismos biológicos del VIH, es que en ocasiones el conocimiento no es suficiente; no basta "intentar comprender", como Claude Bernard definía el esfuerzo científico. El SIDA nos enseña que, para cumplir su misión última, la ciencia debe ser aplicada, y el conocimiento ha de transformarse en un motor capaz de solucionar los problemas del mundo. Sólo entonces, como Louis Pasteur la consideraba, la ciencia será "el gran patrimonio de la humanidad".

Bibliografía recomendada

- Varios autores. "20 years of HIV science". *Nature Med.* 2003;9:803-891.
- Fauci A. S. The AIDS Epidemic – Considerations for the 21st Century. *N Engl J Med* 1999; 341:1046-1050.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS epidemic update <http://unaids.org/worldaids-day/2002/press/Epiupdate.html> (UNAIDS, Geneva, 2002).
- Prusiner S. Discovering the cause of AIDS. *Science* 2002;298:1726-1731.
- Varmus H. Retroviruses. *Science* 1988; 240:1427-35.
- Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123-6.
- Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR Jr, et al.. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann. Intern. Med.* 1995;122:573-9.
- Chun TW, Fauci AS. Latent reservoirs of HIV: obstacles to the eradication of virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:10958-61.
- Flexner C.HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998; 338:1281-92.
- Greene WC, Peterlin BM. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: Basic science as a passport to future therapy. *Nat Med* 2002; 8:673-80.
- Nabel GJ. Challenges and opportunities for development of an AIDS vaccine. *Nature* 2001; 410:1002-7.
- Di Trocchio F. Las mentiras de la ciencia. Alianza Editorial SA, Madrid 1998.