

Drogas, SIDA y dolor

Drugs, AIDS and pain

Rafael Nájera Morrondo

*Profesor Emérito de la Escuela Nacional de Sanidad
ExDirector del Instituto de Salud Carlos III*

Recibido: 04/12/2019· Aceptado: 05/12/2019

El SIDA, consecuencia tardía de la infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se ha estimado como elemento evaluador de la difusión de la epidemia, desde su origen, en 1981, hasta hace unos años en que fue completado por la contabilización de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en los laboratorios, un indicador preciso de la infección reciente y por tanto de la dinámica de la epidemia.

Según los últimos datos del Programa de SIDA de Naciones Unidas (ONUSIDA)¹ vivían en el mundo al cierre de 2018, 37,9 millones de personas infectadas por el VIH, habiendo contraído la infección durante ese año, 1,7 millones y 770.000 habrían fallecido.

1 ONUSIDA. Diapositivas clave sobre Epidemiología. Julio de 2019 y Día Mundial del SIDA, 1 Diciembre de 2019. Cifras correspondientes a 2018.

De ellos, el 21%, 8,1 millones, no conocía que estaban infectados. Desde el comienzo de la epidemia se han infectado 74,9 millones y han fallecido 32 millones de personas.

Actualmente, al cierre de junio de 2019, 24,5 millones de personas tenían acceso a la terapia antirretroviral, cerca del 65% de todas las personas que vivían con SIDA.

En Europa² en 2018 se han diagnosticado 26.164 casos que representa una tasa de 5,6 por 100.000 habitantes y un porcentaje de diagnóstico tardío de un 49%. En cuanto a las vías de transmisión el 40% corresponden a HSH, el 34% en HT, 4% en PID y menos del 1% de transmisión madre/hijo.

2 HIVAIDS Surveillance 2019. 2018 Data. European Centre for Disease Prevention and Control. WHO Regional Office for Europe.

Correspondencia a:
Rafael Nájera Morrondo
Email: rafaelvictor.najeramorrondo@gmail.com



DECLARACIÓN DE CASOS DE INFECCIÓN POR VIH, MEDIANTE EL DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

En España la recogida de datos sobre infección fue tardía y extremadamente lenta ya que comenzada en 2003 con 9 autonomías (Balears, Canarias, Cataluña, Ceuta, Extremadura, Navarra, País Vasco, La Rioja y Asturias), en realidad 8 si no consideramos Ceuta, dado su carácter de Ciudad Autónoma, se prolongó durante 10 años hasta conseguirse un registro total en el conjunto del Estado. En 2004 se incorporó Galicia a la declaración de nuevas infecciones, tres años después Madrid, en 2007 y al año siguiente, 2008 Aragón, Melilla y Castilla la Mancha. En 2009, Castilla León, Cantabria y Murcia, no incorporándose la Comunidad Valenciana hasta 2012 y finalmente Andalucía en 2013.

Esto indica la debilidad de nuestro sistema de vigilancia epidemiológica, condicionada por la escasa colaboración de los sistemas sanitarios de las Comunidades Autónomas.

INFECCIÓN POR VIH EN ESPAÑA

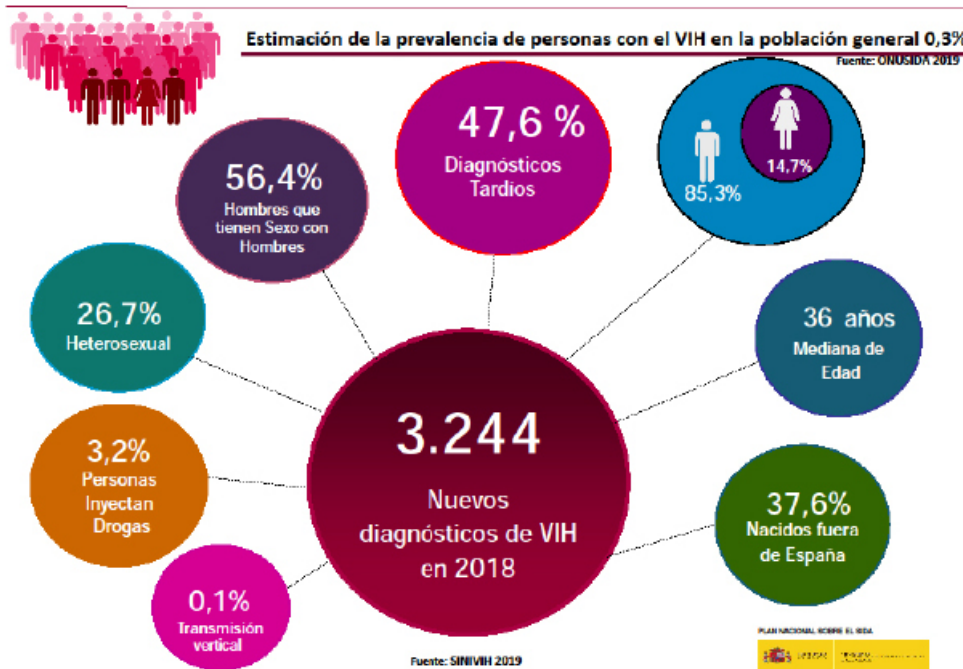
Como consecuencia de ello no disponemos de datos de infección por VIH en el conjunto del Estado más que desde hace 4 años ya que las últimas cifras disponibles a través del Registro Nacional de Casos de Sida, recientemente publicados son la Actualización a 30 de Junio de 2019, que se refiere a la Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España, 2018, lo que supone que las cifras presentadas correspondientes

a 2017 y 2018 estarían afectadas por el retraso en la notificación, especialmente la del último año, 2018. (Población en 2019 según el INE, 46.934.632).

Podemos apreciar cierto descenso en el número anual de infecciones en estos años, pasando de 4471 en 2013 (tasa por 100.000 habitantes, 9,52), 4514 en 2014 (9,61), 4273 en 2015 (9,10), 4264 en 2016 (9,08), 4014 en 2017 (8,55) y 3244 en 2018 (6,91), lo que corregido por el Registro Nacional de Casos de SIDA por el retraso de notificación sería de 8,65 lo que la iguala a la de 2017. Dado que a esta última cifra también hay que suponerle cierto retraso de notificación, las cifras finales serán muy similares a las de 2015 y 2016.

No obstante si consideramos las cifras en momentos anteriores, cuando la declaración se limitaba a algunas autonomías exclusivamente, observamos tasas de hasta 12,67 en 2008 lo que nos sugiere una distribución diferente en las distintas autonomías. Así, en las últimas cifras correspondientes a 2018 encontramos que la infección varía de forma significativa entre las distintas CCAA, desde 28 casos en La Rioja (tasa de 90,32) a 665 en Cataluña (87,96) pero que refiriéndonos a las tasas por 100.000 habitantes varían desde 119,09 en Canarias a 103,38 en Baleares y a 90,32 en La Rioja. Tras Canarias (119,09) se sitúan Baleares (103,38), La Rioja (90,32), Cataluña (87,96), Comunidad Valenciana (86,72), Aragón (84,84), Murcia (78,37), País Vasco (77,88), Andalucía (60,92), Navarra (56,52), Madrid (56,32), Cantabria (53,44), Asturias (52,94), Castilla y León (45,83), Galicia (44,07), Castilla La Mancha (35,46) y Extremadura (25,47), excepción hecha de Ceuta y Melilla. Como podemos apreciar las nuevas infecciones varían más de 4,6 veces entre las distintas CC.AA.

Figura 1. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2018. Actualización 30 de Junio de 2019. Noviembre 2019. Fuente SINIVIH 2019. Plan Nacional sobre el SIDA.



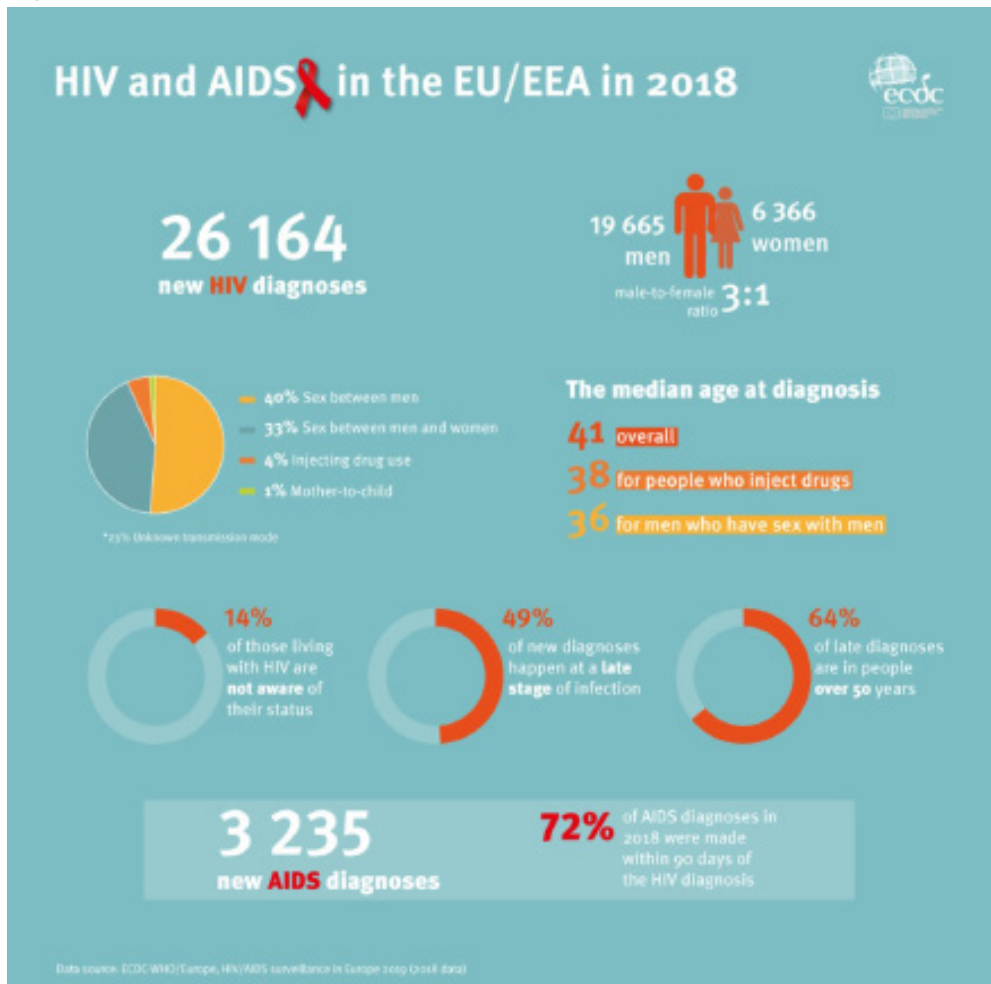
INFECCIÓN POR VIH EN PERSONAS QUE SE INYECTAN DROGAS (PID)

Desde 2009, el número de infecciones en PID ha descendido de 320 a 81 (cifra sin corregir, CSC) y los casos de SIDA de 5119 en 1995 a 60 en 2017 lo que supone una reducción espectacular, pasando de ser la principal vía de transmisión a la tercera detrás de la de hombres que practican sexo con hombres (HSH), 205 y la heterosexual, 170 casos.

La distribución geográfica de las nuevas infecciones en PID varía como en el caso

del conjunto de las vías de transmisión. Así, Aragón con una tasa de 6,81 ocupa el primer lugar (9 casos), seguida de Baleares, 5,08 (6 casos), Murcia, 4,05 (6 casos), Cataluña, 3,83 (29 casos), País Vasco, 3,22 (7 casos). Comunidad Valenciana, 3,01 (15 casos), Galicia, 2,59 (7 casos), Canarias, 1,36 (3 casos), Navarra, 1,44 (1 caso), Andalucía, 1,06 (9 casos), Castilla la Mancha, 0,98 (2 casos), Asturias, 0,98 (1 caso) y Castilla y León, 0,83 (2 casos) y 1 CCAA sin ningún caso La Rioja, así como también las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla. Con estas cifras tan bajas, las tasas pierden valor pero no obstante las consignamos.

Figura 2. HIV/AIDS Surveillance 2019. European Centre for Disease Prevention and Control



En cuanto a la zona de origen de los PID, 78, el 74,2% corresponden a España, 13, el 12,0% a Europa Central-Este, 3, el 2,0% a Europa Occidental, 3, el 2,0% a Latinoamérica, y 1, el 0,9% a África, habiéndose reducido el % que suponen los PID en el total de nuevas infecciones, desde el 6,9 % en los

hombres, en 2009 al 2,9% en 2018 y en las mujeres, del 1,4% al 0,7%.

Por otra parte, en el total de casos de SIDA registrados desde el comienzo de la epidemia (88.135), la cifra más importante corresponde con mucho a PID con 50.583, seguidos a considerable distancia por la vía



heterosexual, 16.391 y por los HSH con 13.933 casos de los cuales la cifra más importante corresponde a Madrid con 12.578 seguido de Cataluña con 8.891. Este dominio de los PID se mantiene todavía en el total de casos acumulados por el gran impacto de esta vía de transmisión en los primeros años de la epidemia y se mantuvo su preponderancia hasta el año 2008, que con toda seguridad no se debe corresponder con las cifras de infección pero que no podemos comparar por la insuficiencia de los datos, a la que ya nos hemos referido anteriormente.

DIAGNÓSTICO TARDÍO

Otro gran problema es el diagnóstico tardío que se ha definido en la “Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2018” como “la presencia de una cifra de CD4 inferior a 350 células/microlitro en la primera determinación tras el diagnóstico de la infección por VIH” y como “enfermedad avanzada” la presencia de una cifra inferior a 200 células/microlitro”.

Las cifras indican un considerable retraso en el diagnóstico con porcentajes del 58,5% en hombres hetero, 53,4% en PID, 55,8% en mujeres hetero y 40,3% en HSH pero que si ampliamos a aquellos casos que presentan una cifra de CD4 inferior a 500, se amplía considerablemente, llegando al 70-80% salvo en los HSH, lo cual va a comprometer la eficacia del tratamiento ya que supone años de retraso entre el momento de la infección y el acudir al sistema sanitario, además de que no conociendo que está infectado no va a adoptar o no con suficiente rigor, las medidas preventivas recomendadas.

En el caso de los PID con un retraso del 70%, va a ser difícil que adopten las medidas preventivas no sólo en relación a la transmisión sanguínea sino lo que es hoy más importante, la transmisión sexual.

Para evaluar la importancia del diagnóstico tardío debemos considerar que de acuerdo a los datos emanados del estudio de la cohorte europea CASCADE³, la cifra de menos de 200 CD4 se alcanzaría 8 años después de la seroconversión (SC), la de menos de 350 tras 4,2 años y la menor de 500 un año y dos meses tras SC.

Debemos considerar que el problema del diagnóstico tardío no es exclusivo de España. En Europa, es del 49%, especialmente importante en PID y HT superiores al 50%, esto es, cifras similares a las que se muestran en España.

LA EPIDEMIA DE OPIOIDES Y EL DOLOR

Como comentábamos en un editorial publicado en esta misma revista en 2017⁴, la epidemia de opioides en EE.UU. fue declarada, ese año, como una emergencia de salud pública, habiéndose evaluado su coste en 504.000 millones de dólares el año 2015, con 33.000 muertes relacionadas con su uso, ese año y 2.4 millones de personas con adicción a los opioides y todo ello teniendo en cuenta que la CEA (The White House

- 3 Lodi, S. et al. (2011). Time for HIV seroconversion to reaching CD4+ cell count threshold less than 200, 350 and 500 cells/cubic mm: assessment of need following change, in treatment guidelines. *Clin.Infect.Dis*,53:817-25.n
- 4 Nájera, R. (2017). La epidemia de opiáceos. Nuevo reto para el SIDA. Editorial. *Rev. Esp. Drogodependencias*. 42,(4):5-12.



Council of Economic Advisers), señala que la referencia al uso de opioides se reflejaba a la baja en los certificados de defunción⁵. Todo ello hay que enmarcarlo en la realidad de que el dolor crónico afecta en EE.UU. a 100 millones de personas, esto es, un número mayor que los afectados por enfermedad cardiovascular, diabetes y cáncer juntas.

El tema sigue estando en su punto álgido. Así, el primero de junio de 2018 se celebró un simposium de dos días en el NIH (National Institutes of Health, Bethesda, USA. Institutos Nacionales de Sanidad americanos) titulado "From Science to Society. At the Intersection of Chronic Pain Management and the Opioid Crisis" (De la Ciencia a la Sociedad. En la intersección del manejo del dolor crónico y la crisis de los opioides), reconociendo la actualidad del problema que afecta al menos a 25 millones de personas en EE.UU. cada día. Durante la reunión, convocada por el NIH's Pain Consortium (Consortio de los NIH para el Dolor), el Director del NIH y el Surgeon General (Director General de Sanidad de EE.UU.) expusieron el esfuerzo que se está realizando para ayudar a los investigadores en los esfuerzos para tratar de resolver el problema y la puesta en marcha de una iniciativa en este sentido, la NIH's Helping to end Adicción Long-term (HEAL) Initiative (Iniciativa de los NIH para terminar con la adicción crónica. En la reunión se plantearon distintos temas críticos como las disparidades existentes en la gestión del dolor, de base socioeconómica, la ligazón entre dolor y adicción con su base biológica así como el entendimiento de los circuitos neuronales subyacentes en el dolor para desarrollar nuevos tratamientos.

5 White House: Opioid Crisis Cost US Economy \$ 504 Billion in 2015. November 19, 2017. Reuters.

Las últimas cifras, recientemente comunicadas, corresponden a 2017 y evalúan en 70.000 las muertes debidas a sobredosis de las que más de las dos terceras partes estaban producidas por opioides, incluyendo tratamientos como analgésicos tales como fentanilo y sus análogos y heroína.

Según Judith Feinberg, Professor de Medicina Conductual, Psiquiatría y Enfermedades Infecciosas en la Universidad de West Virginia la actual epidemia es un síntoma del deterioro socio-económico de la débil sociedad rural americana⁶ que comenzó en los 90's en zonas deprimidas económicamente, despobladas y faltas de población activa. Población envejecida, desempleada por el colapso de muchas industrias rurales y la minería que era propensa a dolores por los que los médicos inquirían repetidamente y la industria farmacéutica con un marketing agresivo inundó de recetas de opioides creando una situación monstruosa. En numerosas ocasiones los opioides se combinaban con alcohol y otras drogas como la metanfetamina o cocaína frente a los efectos depresivos de los opioides.

Todo ello, según comenta Feinberg, ya citada, ha conducido a una política de lucha equivocada por parte de las autoridades federales. Por una parte, habilitaron fondos para luchar contra los opioides pero que no podían usarse para luchar contra el problema del mal uso de la metanfetamina y de la misma forma errónea actuaron frente a las sindemias, esto es, las epidemias que acompañan al uso de drogas inyectables. Así, mientras se habilitaron algunos fondos, insuficientes, para luchar contra el VIH y la

6 Feinberg, J. (2019). Tackle the epidemic, not the opioides. World View. Nature, 573:165. 12 September, 2019.



Hepatitis C, no se prestó atención al problema de las endocarditis que se producen con ocasión de la inyección por los usuarios de drogas, con la piel sucia o los objetos empleados para hacerlo, introduciendo bacterias directamente en el torrente sanguíneo. Así, en el Hospital de Morgantown de la Universidad de West Virginia se ha habilitado una sala especial para estos pacientes que muchas veces necesitan cuidados intensivos y cirugía cardíaca y que sólo en 2018 supuso un gasto mayor de 37 millones de dólares para atender a los 373 pacientes ingresados por endocarditis, sin que este año exista indicación de que vaya a reducirse el problema. Un indicador de la falta de atención a este aspecto de la cuestión es que el CDC (Centros para el Control de la Enfermedad, Atlanta, Georgia, EE.UU.) no ha incluido la endocarditis entre las patologías a declarar por lo que no se conoce la incidencia a nivel del conjunto de los EE.UU. ni su distribución por estados.

Esta caótica situación se debe, según Feinberg no tanto a los opioides como a las condiciones de vida miserables a que han llegado las extensas poblaciones de los Apalaches como otras zonas con problemas similares. De ahí el título de su comentario: "Abordar la epidemia, no los opioides". "Mientras no se haga un esfuerzo para reconstruir el tejido social y económico de las comunidades rurales, el problema de la adicción continuará. Aquí es donde se encuentra el problema y de momento no existen intentos serios para afrontarlo"

El problema es de una enorme magnitud, habiéndose cobrado 400.000 vidas en estos últimos 20 años, desde 1997 a 2017 y parte de las responsabilidades se atribuyen a la industria farmacéutica frente a la cual se

interpusieron 2500 demandas judiciales y a las que los Gobiernos de los Estados y locales señalan como los que deben asumir los costes de la crisis.

El proceso se ha concretado en un macrojuicio que tratan de evitar las autoridades, mediante un acuerdo de compensaciones por valor de 50.000 millones de dólares pero que por el momento se ha dilatado ante acuerdos parciales entre las partes, entre ellas la Teva Pharmaceuticals que se ha comprometido a pagar 250 millones de dólares en efectivo y a donar medicamentos contra la adicción a los opioides: buprenorfina-naloxona (Suboxone), medicamento para combatir la adicción a los opioides, por valor de 23.000 millones durante 10 años.

La base de la responsabilidad de las farmacéuticas es que comercializaron los productos con mensajes que minimizaban sus riesgos y la de los distribuidores por no alertar a la Administración del Control de Drogas por el volumen y la frecuencia de los pedidos.

El problema es de tal magnitud que abarcaba, según describen Haffajee y Mello (2017) sólo entre 2004 y 2017⁷, 12 compañías frente a las cuales se han promovido juicios tanto a nivel de los estados como por las autoridades locales así como por el Gobierno Federal. En ellos se ha llegado a acuerdos mediante el abono de importantes compensaciones económicas.

Por otra parte, gran parte de la población achaca una parte importante de la responsabilidad de la epidemia al gobier-

7 Haffajee, R.L. and Mello, M.M. (2017) Drug Companies's Liability for the Opioid Epidemic. *N.Engl.J.Med.*, 377;24: 2301-2305.



no⁸, así, el 36% atribuye la responsabilidad más importante al gobierno federal, el 28% al del estado y el 21% al gobierno local y en cuanto a quien debe pagar los programas de reducción del número de personas que abusan de las prescripciones de opioides, el 41% opina que el gobierno federal, el 33% que el del estado y el 20% que el gobierno local. En cuanto a la responsabilidad referida por partidarios de distintos partidos políticos, también existen diferencias, los Demócratas el 52% frente a los Republicanos, el 29% lo que indica claramente la politización del problema.

Aparte de la responsabilidad del gobierno, ésta se atribuye también a la comunidad médica y de salud mental (47%), la industria farmacéutica (29%) y a la autoridad judicial (12%).

En todo este entramado socio-sanitario-político hay entremezclado otro de tipo económico como es el debate de quien debe hacerse cargo del problema desde el punto de vista individual, separándose claramente los partidarios de que el tema sea cubierto por una póliza de seguro o que sea asumido por las autoridades. En fin, un complejo problema que, por el momento no se ve que vaya a disminuir y menos a solucionarse a corto plazo.

Junto a todo esto se añade el problema, ya mencionado, de la epidemia, entre ella la de la extensión del VIH a través de la producción de brotes en ciertas poblaciones⁹

8 Blendon, R.J and Benson, J.M. (2018). The Public and the Opioid-Abuse Epidemic. *N.Engl.J.Med.*, January 10, 2018.

9 Golden, M.R. et al. (2019). Outbreak of Human Immunodeficiency Virus Infection Among Heterosexual Persons Who Are Living Homeless and Inject Drugs – Seattle, Washington, 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. CDC. 68 (15):344-349.

en la costa oeste de EE.UU., poblaciones rurales heterosexuales, vulnerables por sus condiciones de vida miserables, sin casas, y que la mayoría se inyectan drogas. Sirva como ejemplo el descrito en el trabajo citado que refiere como en King County, Washington, de 2017 a noviembre de 2018, los diagnósticos de VIH en heterosexuales que se inyectan drogas aumentó en un 286%. Gracias al programa del CDC que incluye análisis molecular se pueden establecer las redes de transmisión como se puede observar en la Figura 3.

No existen datos del número de brotes de este tipo en el conjunto de EE.UU. pero se sospecha deben ser numerosos. La marginación de esas poblaciones hace que salvo que se estudien directamente de forma cuidadosa, como en el estudio que presentamos, pasan sin conocerse al estar fuera de las redes del sistema sanitario, sin ninguna cobertura.

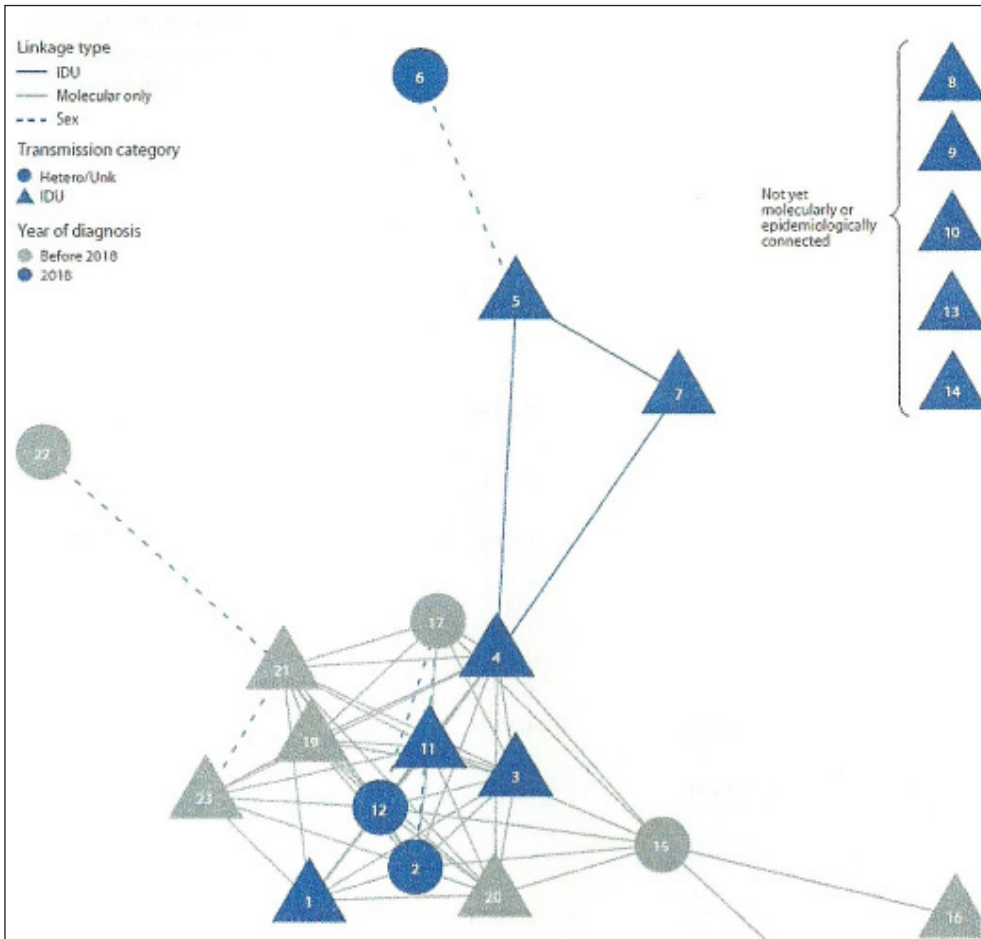
INVESTIGACIONES PARA CONSEGUIR ANALGÉSICOS MENOS ADICTIVOS

La búsqueda se centra en conseguir analgésicos con menor riesgo de adicción o que produzcan menor depresión respiratoria que los opioides, que es la complicación que generalmente conduce a la muerte. Esto es, desarrollar analgésicos no opioides.

Como hemos comentado el tema reviste una extrema gravedad, máxime si consideramos que desde 2016 a 2018 las muertes por sobredosis se han incrementado un 10% alcanzando una cifra record de 72.000

ity and Mortality Weekly Report (MMWR). CDC. 68 (15):344-349.

Figura 3. Red de transmisión del VIH entre personas HT que se inyectan drogas. Seattle. Washington. MMWR. 2019



muerdes el año pasado (al principio de este apartado consignamos 70.000 muertes por sobredosis en 2017). Sin embargo, el CDC, a través del estudio SUDORS (“CDC’s State Unintentional Drug Overdose Reporting System”, Sistema de Declaración de Sobredosis no intencionadas de Drogas, del CDC), describe las muerte por opioides durante enero-junio de 2018 en comparación a los

cambios con respecto a julio-diciembre de 2017 en 25 estados de los 32 participantes en el estudio, observando que globalmente las muertes por opioides descendieron un 4,6% en este período, en aquellos casos que no incluían los debidos a IMF (Fentanyl producido de forma ilegal) pero que sin embargo, las muertes debidas a IMF, otros opioides ilegales y no opioides, aumentaron.



Esto da idea de la complejidad del tema y su dificultad para evaluarlo sin que por el momento se observe un avance que responda a programas sociosanitarios de amplia cobertura, tanto a nivel federal como de estado, concluyendo la mayoría de los estudios en que son necesarios mayores esfuerzos para combatir las muertes por IMF y el efecto del uso inadecuado de poli-sustancias con opioides.

NUEVAS DROGAS FRENTE AL DOLOR

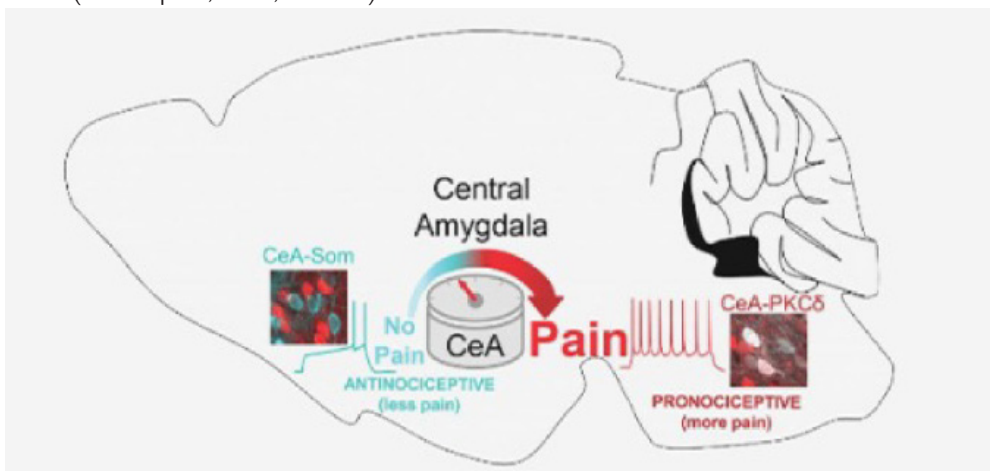
Los opioides son analgésicos potentes porque se unen a una proteína de la membrana celular, MOR, el receptor mu de los opioides, sobre las neuronas en el cerebro y la médula espinal. Una vez activada, la proteína MOR dispara una proteína intracelular “proteína G” que inicia una cascada molecular que conduce al alivio del dolor.

Estudios recientes de la Universidad de Colorado cuestionan el que las drogas puedan producir un efecto contrario, prolon-

gando el dolor crónico, basado en estudios experimentales en ratas, lo que hace pensar que el tratamiento pudiera estar contribuyendo a mantener el problema.

El nuevo tipo de drogas va dirigido a dos receptores, TRPV4 y TRPA1 bloqueándolos y una de las nuevas drogas “16-8” reduce el dolor en un sistema experimental en ratones. Por otra parte se ha descrito el papel de la amígdala central en la supresión del dolor y el estímulo de una respuesta analgésica. Actuaría como un interruptor o un reostato que regularía sensaciones del dolor. Las neuronas que expresan la proteína-quinasa C-delta (CeA-PKCdelta) activarían el reostato aumentando las respuestas relacionadas con el dolor y la actividad en las neuronas que expresan somastatina (CeA-Som) bajarían el reostato del dolor inhibiendo la cadena de actividad en los nervios que comunican el dolor. Así, Yarimar Carrasquillo de la Behavioral Neurocircuitry and Cellular Plasticity Dectcion del NCCIH (National Center for Complementary and Integra-

Figura 4. Función de la Amígdala Central como reostato, incrementando o atenuando el dolor (Carrasquillo, 2019, NCCIH)





tive Health, de la Iniciativa NIH-amplia HEAL, Helping to End Addiction Long Term y el NIH-DoD-Va Pain Management Collaboratory) ha descrito que cuando bloqueaban las neuronas CeA-PKCdelta la actividad del dolor disminuía y cuando activaban neuronas CeA-Som conseguían una acusada respuesta analgésica en los ratones.

La búsqueda de medicamentos capaces de controlar el dolor sin causar adicción esta demostrando, una vez más, la necesidad de recurrir a la investigación básica para entender los mecanismos subyacentes y por tanto poder desarrollar medidas efectivas.

CONCLUSIONES

Como conclusiones podemos expresar que las cifras de PID en España, de forma similar a lo que se presenta en Europa es una vía de transmisión minoritaria que se mantiene con ligeros descensos desde hace varios años.

En EE.UU se presenta una situación diferente por el gran problema de la epidemia de los opioides consecuencia de una forma deficiente de la gestión del dolor con problemas asociados de tipo socio-económico consecuencia del sistema. No obstante, el avance en la investigación de nuevas drogas no creadoras de adicción aporta nuevas esperanzas en el control de este problema.