

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

GRADO EN MEDICINA



TRABAJO FIN DE GRADO

**NUEVAS TERAPIAS EN EL
TRATAMIENTO DEL VIH**

REVISIÓN NARRATIVA

AUTORA: JULIETA GARRIDO ESTÉVEZ

TUTOR: ALFREDO CORELL ALMUZARA (Profesor titular de Inmunología).

RESUMEN

Introducción: Desde hace décadas, los avances en el tratamiento del VIH han conseguido controlar la infección y disminuir su progresión hacia SIDA. La eliminación del VIH, virus capaz de evadir e incapacitar al sistema inmune, que es el que nos protege de otras infecciones, es en la actualidad uno de los retos más importantes en la investigación científica, pretendiendo con ello las ansiadas prevención y curación de la enfermedad.

Objetivo: Definir la situación actual del tratamiento de la infección por VIH y su evolución en los últimos años en cuanto a nuevas terapias pre-exposición, vacunas y el clásico tratamiento antirretroviral con la finalidad de compararlos entre sí.

Materiales y métodos: Revisión narrativa de artículos actualizados referentes a las nuevas terapias en el tratamiento del VIH mediante búsqueda, análisis y evaluación crítica de los mismos.

Resultados: Una mejora del diagnóstico precoz para la infección por VIH y la acción de antirretrovirales, tanto para la prevención como para el tratamiento, ha sido demostrada con evidencia científica y plasmada en guías médicas oficiales por su gran eficacia a la hora de reducir el número de infecciones nuevas y mejorar la calidad de vida de los ya infectados. Las terapias con antirretrovirales están recomendadas tanto en situaciones de pre y post-exposición, así como en el tratamiento de pacientes VIH positivos. Las vacunas siguen siendo el gran reto terapéutico, habiendo bastantes en estudio.

Conclusiones: La terapia antirretroviral tanto pre-exposición, post-exposición como crónica han demostrado conseguir resultados de gran impacto para los pacientes con esta infección. Las vacunas, preventivas y terapéuticas, son uno de los campos de estudio en la actualidad, habiendo esperanzadores avances cada año. La cura y prevención de la infección por el VIH parece estar cada vez más cerca.

Palabras Clave: VIH, vacuna, Profilaxis pre-exposición, tratamiento antirretroviral, profilaxis post-exposición.

ÍNDICE

1. Introducción
 - 1.1. Cómo es el virus
 - 1.2. Cómo es la infección viral
 - 1.3. Cómo es la respuesta inmunitaria
 - 1.4. Generalidades del tratamiento

2. Material y métodos
 - 2.1. Definición del problema
 - 2.2. Búsqueda de información
 - 2.3. Organización de la investigación
 - 2.4. Análisis de la información

3. Resultados
 - 3.1. Tratamiento antirretroviral para infección establecida
 - 3.2. Profilaxis pre-exposición
 - 3.3. Profilaxis post-exposición
 - 3.4. Vacunas
 - 3.4.1. Preventivas
 - 3.4.2. Terapéuticas

4. Discusión
5. Conclusiones
6. Bibliografía

1. INTRODUCCIÓN

El conocimiento sobre la estructura y el ciclo biológico del VIH es imprescindible para la investigación acerca de nuevas formas de controlar y destruir el virus mediante innovadores tratamientos cuyo fin último y deseado sería la curación del infectado. Sin embargo, la mutabilidad del VIH está generando grandes problemas a los investigadores en su estrategia.

1.1 *Cómo es el virus*

El VIH, virus de la inmunodeficiencia humana, es un virus RNA perteneciente a la familia Retroviridae, género Lentivirus.

Presenta un genoma acoplado a las enzimas *transcriptasa inversa*, que transcribe el genoma ARN en ADN, *integrasa*, que integra el ADN vírico en la célula infectada y *proteasa*, que escinde polímeros precursores de proteínas; con tres genes fundamentales: *gag*, *pol* que codifica las enzimas anteriores y *env* que codifica proteínas de superficie *gp120* y *gp41*, todo ello rodeado por una bicapa lipídica. La glicoproteína *gp120*, se une a la proteína CD4 de los linfocitos T y *gp41* que fusiona con la membrana de la célula que pretende infectar.

1.2 *Cómo es la infección viral*¹

El VIH invade las células T CD4 huésped y utiliza su maquinaria para fabricar nuevas copias de sí mismo. Una de las proteínas víricas de la envuelta (*gp120*) se une a CD4 y a CCR5, un receptor de quimiocinas en la superficie celular. El virus se fusiona y vacía su contenido al citoplasma de la célula huésped. La transcriptasa inversa entra en acción y copia el ARN del virus a ADN de doble cadena, proceso durante el cual se producen numerosos errores que dan lugar a copias víricas muy diferentes entre sí. A continuación, la integrasa, integra la copia en el ADN de la célula huésped, cuya maquinaria transcribe los genes del virus de nuevo a ARN. Este ARN mensajero se traduce en el retículo endoplasmático donde los ribosomas van a sintetizar las proteínas codificadas. Desde ahí, se dirigen a la membrana celular donde se produce el ensamblaje del virión que finalmente se desprenderá de la célula por gemación. La capacidad de infectar del virión viene determinada por un proceso de maduración del mismo por acción de la proteasa que modifica las cadenas proteicas inmaduras.

1.3 *Cómo es la respuesta inmune*²

Tras la infección, el número de copias del virus por mililitro de plasma llega a ser elevadísimo en muy poco tiempo. El primer ataque defensivo lo realiza el *sistema inmune innato o inespecífico* que, con sus células dendríticas y macrófagos es capaz de hacer desaparecer células infectadas por el VIH, pero sin mucho éxito debido a la avalancha de copias producidas en la fase inicial de replicación vírica.

Las *células presentadoras de antígeno* son las encargadas de presentar el virus por medio del *Complejo Principal de histocompatibilidad (MHC)* y activar a los sistemas de defensa más especializados con el fin de inducir una mejor respuesta. Las células T CD4 responden liberando citocinas que activan a las células B y a las células T citotóxicas, que empiezan a multiplicarse para buscar y destruir células infectadas. Por desgracia esta respuesta es tardía y el VIH ya ha sido capaz de ir contra estas células replicándose en su interior y destruyéndolas. Además, el VIH controla y destruye las células memoria y evade a las células citotóxicas.

Los errores en el proceso de copia del virus dan lugar a acumulaciones e intercambio de material genético por recombinación produciendo nuevas variantes del virus lo que hace que las proteínas expuestas por las células infectadas se vuelvan irreconocibles para las células inmunitarias. Los anticuerpos generados en un primer momento dejan de ser útiles y, por tanto, el virus se vuelve prácticamente indestructible.

1.4 Generalidades sobre el tratamiento

El objetivo último del tratamiento frente al VIH es eliminar por completo el virus del organismo en todos los enfermos, sin embargo, las opciones terapéuticas disponibles hoy en día todavía no han conseguido completamente. Podemos diferenciar varios tipos de tratamiento³.

El clásico, *la terapia antirretroviral (TAR)* que consiste en un plan de tratamiento estructurado que incluye una combinación de tres o más fármacos antirretrovirales pertenecientes al menos a dos clases diferentes (inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos, inhibidores de proteasas...). No es un tratamiento curativo, pero sí evita el progreso de la enfermedad, disminuye la transmisión del virus al disminuir la concentración de VIH en el cuerpo y además limita el efecto nocivo sobre posibles morbilidades coexistentes.

Por otro lado, existen los tratamientos *profilácticos*, pre y post-exposición. La Profilaxis pre-exposición (PrEP) está indicada en personas que no tienen el virus, pero corren el riesgo de contraerlo. Consiste en tomar una combinación de fármacos diaria, detallada más adelante, que evitaría que el VIH se convirtiese en una infección permanente en el organismo. La profilaxis post-exposición (PEP) consiste en la toma precoz de TAR, es decir, en las primeras 72h después de una posible exposición al VIH. Puede ser ocupacional o no ocupacional.

Finalmente, las *vacunas*, que tras muchos intentos fallidos actualmente se centran en intentar desatrincherar al virus de sus reservorios donde se encuentra latente para después intentar atacarlo mediante la combinación de una vacuna terapéutica y un fármaco, la romidepsina, que permitiría el control del VIH sin necesidad de tomar TAR.

2. MÉTODOS Y MATERIALES

Para conseguir el objetivo principal planteado al inicio y al no existir un estudio comparativo de todas las actuales terapias disponibles para el tratamiento de la infección por VIH se han centrado los esfuerzos en realizar la búsqueda y gestión de información actualizada sobre este tema para la realización de una revisión narrativa. Para ello se siguieron una serie de pasos que se detallan a continuación.

2.1 Definición del problema

Antes de comenzar con la búsqueda y análisis de la información es conveniente establecer los límites claros y el objetivo principal a conseguir para ser capaz de responder a las necesidades particulares sobre el tema elegido. La construcción de una buena pregunta estructurada ha sido imprescindible para buscar las mejores respuestas. Esta estructuración permitió determinar posteriormente los criterios de inclusión/exclusión del estudio objeto.

Para llegar a realizar un informe actualizado de las nuevas terapias en el tratamiento del VIH que pudiese servir en un futuro para retroalimentar a otros compañeros se comenzó por aplicar la *estrategia PICO*, que consta de cuatro componentes:

P → Definición del *problema o pacientes* a estudiar. En este caso definimos la *P* como falta de estudio completo sobre las nuevas terapias para el tratamiento del VIH en pacientes ya infectados o en riesgo de hacerlo.

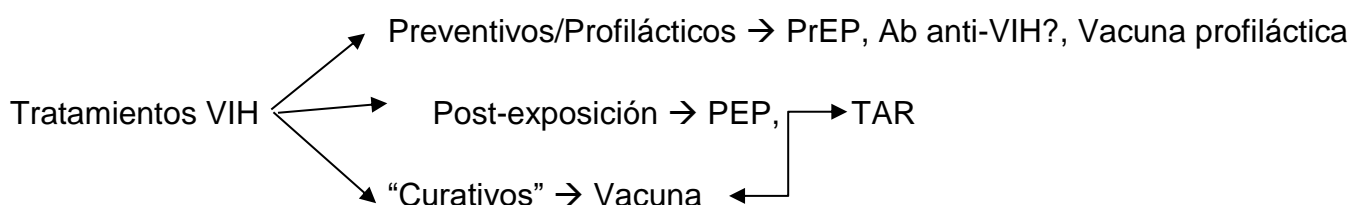
I → Intervención que queremos realizar. Definimos la *I* como unificar criterios y estandarizar los conocimientos sobre tratamientos preventivos y “curativos” en la infección por VIH.

C → Intervención de Comparación. Definimos la *C* como beneficios aportados por un compendio de información actualizada sobre las nuevas terapias en el tratamiento del VIH versus la información aislada de cada uno de los tratamientos.

O → Outcomes = Resultados. Definimos la *O* como el resultado final relevante en el estudio de nuestro tema.

2.2 Búsqueda de la información

Primero se planteó definir una estructura jerárquica mediante un *mapa de ideas* para relacionar los elementos más importantes. Este fue el esquema inicial:



Para el proceso de investigación bibliográfica se ha contado con material informativo (revistas de divulgación científica, sitios web, libros ...) detallados en la bibliografía final, para orientar la búsqueda inicial del material a revisar a través de la web del NCBI, Centro Nacional para la Información Biotecnológica, en la base de datos *PubMed* donde fue difícil acotar y delimitar la misma ya que resulta complicado saber cuándo parar, al existir infinitas publicaciones disponibles sobre el VIH en general y sobre los diferentes tratamientos en particular. El material empleado ha sido finalmente, trabajos reconocidos y revisados antes de su publicación, actualizados y especializados.

Con el fin de definir el dominio de la investigación se emplearon *ecuaciones de búsqueda*, es decir la suma de una *palabra clave* y un *operador lógico*, que ayudaron a centrar la búsqueda sencilla en un primer momento. Los términos específicos empleados fueron “HIV”, “vaccine”, “therapy”, “aids”, “pre-exposure prophylaxis”, “post-exposure prophylaxis”, “hiv prevention”, “early treatment”, “kick and kill”, “PrEP”, “PEP”, “monoclonal antibodies”, “viral escape mechanisms”, “immune response”. Los operadores lógicos, escritos siempre en mayúsculas, que mejor resultado nos dieron fueron “AND”, cuya finalidad es combinar las palabras clave a buscar y recuperar citas que contengan los términos buscados; y “OR” que suma los términos escritos antes y después del mismo en la barra de búsqueda de PubMed para recuperar citas que contengan los dos términos o al menos uno de ellos. Por otro lado, el operador lógico “NOT”, que excluye citas que contengan el término no resultó de mucha utilidad. En un primer resultado se obtuvieron 583 artículos relacionados con estos temas.

En la búsqueda avanzada dentro de PubMed se pudieron acotar los límites de la búsqueda de cada uno de los términos a un campo concreto (Autor, Título, Título /Resumen, fecha...) y además se aplicaron *criterios de selectividad*, que en un principio venían predeterminados pero que se cambiaron a criterio de manera que los artículos seleccionados finalmente fueron relevantes para la investigación. Estos filtros aplicados fueron “Tipo de artículo”, donde se eligió Revisiones; “Fecha de publicación” inferior a 5 años; “Texto disponible” donde se entendió como de mayor utilidad la selección de textos completos e “Idiomas” donde se incluyeron artículos tanto en inglés como en castellano. De este cribado se produjo una reducción del número de artículos disponibles a 136.

PubMed nos da la posibilidad de guardar registros de búsquedas ya realizadas en su aplicación “ClipBoard” durante un tiempo determinado, lo cual resultó útil a la hora de agilizar la búsqueda y no repetir términos en balde.

Por otra parte, fue útil revisar los últimos ensayos clínicos realizados sobre el tema en <http://www.clinicaltrials.gov> usando una similar combinación de términos a la antes mostrada (obteniendo un resultado de 153 ensayos clínicos). En este caso como *criterio de inclusión* para el estudio se analizaron solo aquellos ensayos clínicos completos hasta la fecha, por lo que quedaban

excluidos del mismo aquellos en desarrollo o incompletos. Esta criba redujo sustancialmente el número de ensayos disponibles (17).

2.2 Organización de la investigación

Para organizar de forma sistemática la información encontrada se ha utilizado el programa especial *Zotero*, un software para gestión documental de la información utilizado habitualmente en la investigación que ordena de forma categórica (año, autor, título, revista...) los documentos y referencias en diferentes formatos y que, además, permite generar fácilmente la bibliografía.

2.3 Análisis de la información

Una vez recabada toda la información vino la parte más importante a la hora de realizar una buena revisión narrativa, el análisis detallado de los artículos identificados como directamente relacionados con las ideas más importantes y los aspectos relevantes sobre las nuevas terapias en el tratamiento del VIH. Este tedioso proceso de lectura se decidió realizarlo limitándose, en una primera criba, a la comprensión de los resúmenes y conclusiones de dichos artículos.

De los documentos iniciales registrados (136), filtrando por relevancia de su contenido, se seleccionaron un total de 72 que se consideraban de mayor interés. Estos últimos fueron leídos con mayor detalle y en profundidad para finalmente seleccionar los que cumplían los criterios de inclusión para el trabajo del tema en estudio, empleando como base de información un total de 42 artículos y revisiones. No todo ellos han tenido la misma relevancia a la hora de aportar conocimientos a la investigación, pero sí han resultado útiles para generar una idea global del panorama actual y la evolución de los últimos años. Algunos de ellos resultaron ya desactualizados debido a la gran velocidad de avance en un periodo de solo 5 años de investigación, por lo que finalmente se podría concluir que los artículos de los que se ha tomado información son un total de 16, correspondientes a un periodo de publicación inferior a los dos últimos años.

3.RESULTADOS

3.1 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PARA INFECCIÓN ESTABLECIDA

El objetivo primordial de la terapia antirretroviral es reducir la morbimortalidad relacionada con el VIH al mismo tiempo que mejora la calidad de vida del paciente. El mantenimiento de una supresión vírica con TAR es la base para la recuperación de la función inmunológica, optimización de la salud y reducción del riesgo de transmisión de VIH. El inicio precoz de la toma de antirretrovirales tras la infección está asociado a un descenso de la carga viral acumulada en los reservorios y a un descenso de los efectos clínicos. Las guías de tratamiento actual recomiendan TAR inicial basada en la combinación de tres fármacos o más de al menos dos categorías diferentes de antirretrovirales. Existen seis categorías de fármacos antirretrovirales para el tratamiento del VIH:

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido y de nucleótido (ITIAN)

En España están comercializados seis análogos de nucleósido:

- 1.1 *Ziduvodina (AZT)* → Primer ITIAN comercializado. Asociado a toxicidad sobre médula ósea, con citopenia, cardiomiopatía y esteatosis hepática.
- 1.2 *Didanosina (ddl)*
- 1.3 *Estavudina (d4T)*
- 1.4 *Lamivudina (3TC)* → muy utilizado asociado a otros ITIAN por ser el mejor tolerado y el menos tóxico del grupo.
- 1.5 *Abacavir (ABC)*
- 1.6 *Emtricitabina (FTC)* → el más reciente.

Y un análogo de nucleótido:

- 1.7 *Tenofovir (TDF)* → con cierta nefrotoxicidad.

2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)

En España hay cuatro comercializados: *Nevirapina, Efavirenz, Etravirina y Rilpivirina.*

Todos ellos presentan toxicidad genérica de grupo, hepática y cutánea.

3. Inhibidores de la proteasa (IP)

Son inductores e inhibidores del citocromo P450 por lo que pueden originar interacciones farmacológicas. Tiene una barrera genética, es decir, un conjunto de mutaciones necesarias para que el VIH genere resistencia a estos antirretrovirales, elevada, que dificulta la selección de mutantes resistentes, lo que hace muy improbable el desarrollo de resistencia por parte del virus.

4. Inhibidores de la integrasa (INI)

Inhiben la integración del genoma viral en el genoma de la célula huésped

- 4.1 *Raltegravir (RAL)*
- 4.2 *Elvitegravir (EVG)*

4.3 *Dolutegravir (DTG)* → el más reciente, presenta alta barrera genética y no necesita potenciación.

5. Inhibidores del correceptor CCR5

Actúan bloqueando la entrada del VIH en la célula diana si el virus tiene tropismo por CCR5.

6. Inhibidores de la fusión

Interfiere en la interacción entre receptores y correceptores con las proteínas de la envoltura viral, uniéndose a *gp41*.

El tratamiento de elección hoy en día es la combinación de dos ITIAN asociados a un IP, un ITINN o un INI.

Existen muchas pautas posibles pero la preferente como tratamiento de inicio es la de *abacavir + lamivudina* (dos ITIAN coformulados en una misma toma) combinados con *dolutegravir* (INI).

La complejidad del régimen a seguir en la TAR (incluyendo número de pastillas, frecuencia de dosis, interacciones medicamentosas y posibles efectos secundarios) influye en la adherencia al tratamiento, uno de los factores clave para determinar el éxito del manejo crónico de los pacientes infectados con VIH.

En los últimos años, el desarrollo de una única pastilla en una sola dosis diaria que contiene los tres agentes antirretrovirales activos⁴ (Triumeq®) ha conseguido simplificar mucho el tratamiento y mejorar así la adherencia al mismo, con su consiguiente éxito en el control de la enfermedad.

Ante un fracaso terapéutico con este cocktail TAR existen regímenes de pautas alternativos que, previo análisis de la causa del fallo (adherencia, tolerabilidad, interacciones medicamentosas...) deben instaurarse de forma que el nuevo TAR sea lo más cómodo y bien tolerado posible. Para ello, la combinación elegida debe incluir tres, o al menos dos, fármacos activos, integrando al menos un fármaco de una nueva familia.

Dos ensayos clínicos recientes han demostrado que el cambio de 2 ITIAN + *atazanavir* (IP) a terapia dual con *lamivudina* (ITIAN) + *atazanavir* (IP) o 2 ITIAN y *lopinavir* (IP) a terapia dual con *lamivudina* (ITIAN) + *lopinavir* (IP) no es inferior a la triple terapia. Para poder realizar estas afirmaciones los ensayos clínicos se basaron en pacientes que cumplían ciertos criterios:

- a) Ausencia de hepatitis crónica B
- b) CVP < 50 copias/mL durante al menos 6 meses
- c) Ausencia de mutaciones del gen de la proteasa o *fracaso virológico*, es decir, momento en el que un fármaco, en este caso IP o *lamivudina* (ITIAN), pierde la capacidad de impedir la reproducción del virus, por lo que se produce un incremento de la carga viral.

La TAR⁵ es el tratamiento que ha demostrado hasta ahora mayor eficacia en cualquier tipo de paciente con VIH, sin embargo, no es un tratamiento curativo. EL VIH persiste indefinidamente durante la TAR de forma quiescente integrado en el ADN de las células T CD4+ de memoria y en otros reservorios del cuerpo (tejido linfóide, como las células dendríticas y los macrófagos de los nódulos linfáticos, intestino, cerebro...)

La infección por VIH causa profundos e irreversibles cambios en el sistema de la inmunidad innata y adaptativa. En ausencia de TAR, las células T CD4+ disminuyen progresivamente, las células T CD8+ se multiplican y la mayor parte del sistema inmune queda crónicamente activado. Algunas de estas anomalías mejoran a lo largo del tratamiento con TAR, pero rara vez el sistema inmune vuelve a ser completamente normal y la inflamación crónica persiste a pesar de la TAR.

3.2 PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN

El uso de la profilaxis pre-exposición (PrEP) en individuos VIH negativo que están expuestos a un riesgo elevado de contagio del virus es una de las estrategias emergentes en la profilaxis del VIH.

El descenso de la incidencia de nuevos infectados por VIH en individuos expuestos a alto riesgo de contagio en tratamiento con PrEP, especialmente cuando se combina con otras conductas preventivas, está demostrado con evidencia científica.

La eficacia de la PrEP ha sido probada mediante múltiples ensayos clínicos⁶ con placebo-control doble ciego, randomizados y prospectivos (iPrEX “Pre-Exposure Prophylaxis Initiative”, IPERGAY⁷, el primero de los estudios de PrEP y PROUD⁸, estudio que examina el impacto del uso de PrEP en hombres homosexuales). Estos estudios fueron realizados en diferentes grupos de poblaciones (adultos activos sexualmente, incluyendo homosexuales, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres (MSM), mujeres transgénero y hombres y mujeres heterosexuales serodiscordantes) y con diferentes condiciones lo que hace que la eficacia demostrada en todos ellos pueda ser generalizada a la población en su conjunto. En ellos se refleja que la adherencia al tratamiento es la clave para la reducción máxima del riesgo de contagio y la eficacia del fármaco. Por ello, se realizan controles de fármaco en sangre para comprobar que los pacientes lo están tomando correctamente y en la dosis diaria recomendada.

El hecho de recibir PrEP todos los días puede reducir en más de un 90% el riesgo de contraer el VIH a través de las relaciones sexuales y en más de un 70% a través del uso de drogas inyectables.

Inicialmente existen dos modelos de **régimen de tratamiento**⁹ oral de PrEP:

1. *Truvada*® (*fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina*) diario. Fármaco aprobado por la FDA en 2012. También conocido como TDF/FTC. Es un inhibidor de la transcriptasa inversa, lo que impide que el VIH haga copias de sí mismo.

Requiere buena adherencia¹⁰ y frecuentes test de control de VIH para minimizar las resistencias frente a antirretrovirales asociadas que pueden ocurrir como consecuencia de un fallo en la terapia PrEP. Su uso no anula la recomendación de prácticas sexuales responsables.

2. Uso eventual de PrEP. Consiste en tomar el fármaco sólo en momentos de alto riesgo de contagio, lo que implica que haya periodos con ausencia de tratamiento.

Ambos regímenes de PrEP fueron incluidos en las guías de la WHO pero finalmente ha prevalecido el tratamiento con Truvada® diario. La Agencia Europea del Medicamento recomienda la autorización de Truvada como PrEP en personas con alto riesgo de contagio.

Indicaciones de Truvada®:

Es muy importante asegurarse de que el individuo al que se le va a dar PrEP no está infectado por VIH ya que, en ese caso, Truvada® no estaría bien indicado, ya que se ha demostrado que en estos casos podría causar un aumento de las resistencias a la TAR limitando así las futuras opciones de tratamiento anti-VIH. También ha de revisarse la función renal y la densidad ósea previa al tratamiento, así como la negatividad a hepatitis B. Está indicado particularmente en:

- Individuos con parejas sexuales VIH positivos.
- Individuos que mantienen relaciones sexuales en áreas de alta prevalencia de VIH y cumplen uno o varios de los siguientes criterios: no uso de profilácticos como el preservativo, diagnóstico de infecciones de transmisión sexual, uso ilegal de drogas o dependencia alcohólica, parejas con posibilidad, pero sin conocimiento de infección por VIH.
- MSM (Men who have sex with men) es la única población en la que continúa aumentando el número de nuevos casos. Por ello es una población diana muy importante a la hora de buscar un descenso en el contagio.

Efectos secundarios:

Truvada® es un medicamento seguro¹¹ y bien tolerado, aunque puede producir algún efecto secundario como náuseas o dolor de cabeza, pérdida de peso o elevación de la creatinina sérica.

En la mayoría de estudios realizados sobre este fármaco, los efectos secundarios experimentados por los pacientes no diferían mucho de los que habían tomado placebo. La mayor parte de ellos eran síntomas gastrointestinales y sobre todo al inicio del tratamiento, que fueron desapareciendo conforme avanzaba el tiempo. Otros efectos adversos, como la elevación de la creatinina sérica o el posible daño renal a largo plazo no obtuvieron resultados significativos en los estudios en comparación con el placebo.

3.3 PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN (PEP)

Consiste en la toma de antirretrovirales tras una exposición substancial a fluidos corporales de una persona VIH positiva, o posiblemente infectada para detener la posible infección. Debe iniciarse en el menor tiempo posible post contacto de riesgo para que sea eficaz, dentro de las 72 primeras horas. Estudios¹² sobre esta materia han concluido que pasado ese periodo de tiempo la PEP resulta ineficaz o muy poco eficaz para la prevención de la infección por VIH.

Hay dos tipos de PEP:

1. PEPo o profilaxis post-exposición ocupacional, indicada en trabajadores sanitarios que hayan podido estar expuestos a un contacto de riesgo con un paciente VIH (pinchazos, cirugías...).
2. PEPn o profilaxis post-exposición no ocupacional.

Está indicado administrar PEP si el sujeto es VIH negativo o no conoce su estado de infección por VIH y que en las últimas 72h ha podido estar expuesto al VIH, ya sea en el trabajo o por relaciones sexuales de riesgo, por contacto con agujas o medios de preparación de drogas compartidos o por haber sufrido una agresión sexual.

Debe usarse en ocasiones de emergencia, nunca como un sustitutivo a los métodos barrera clásicos para evitar la infección de VIH y otras enfermedades de transmisión sexual como son el preservativo, los espermicidas, diafragma intra uterino...

Posología: debe tomarse una combinación de tres fármacos antirretrovirales diarios durante 28 días. El régimen de tratamiento más usado en PEPn es:

tenofovir disoproxil fumarate (TDF) + *emtricitabine* (FTC) una vez al día + *raltegravir* (RAL) dos veces al día o *dolutegravir* (DTG) una vez al día.

Se ha demostrado que la toma de *zidovudina* en estudios de casos/controles y en accidentes laborales con riesgo de contagio por VIH (sanitarios, PEPo) es efectiva en un 80%.

3.4 VACUNAS

El tratamiento crónico de la infección por el VIH mediante la combinación de antirretrovirales consigue evitar la progresión de la enfermedad en la mayoría de los casos, pero no erradica la infección, supone un coste económico muy elevado y puede causar toxicidad, además de tener efectos secundarios. Como consecuencia, si se abandona el tratamiento, el virus reaparece en pocas semanas. Por ello, uno de los principales objetivos de la investigación actual es conseguir que las personas que viven con el VIH puedan dejar de tomar la TAR. Este objetivo se puede conseguir de dos maneras: *erradicando* el virus del organismo o consiguiendo la llamada *cura*

funcional, entendida como la situación en que, aunque el virus no esté totalmente eliminado del organismo, el sistema inmunitario del enfermo fuera capaz de controlarlo sin necesidad de fármacos. Para llegar a la *cura funcional*, es necesario conocer bien la vida del VIH en los reservorios, es decir, aquellas células en las que el virus permanece latente en cada enfermo y que no son sensibles a la TAR, hasta que el enfermo deja de tomarlo, momento en el que el virus deja de ser invisible para el sistema inmune. Los *reservorios del VIH* pueden ser *celulares*, donde encontramos las células T con memoria en estado latente en nódulos linfáticos y en la sangre y macrófagos y células dendríticas de diversos tejidos como los nódulos linfáticos el intestino o el sistema nervioso central o reservorios *anatómicos*, como el tracto gastrointestinal, el genital o el sistema nervioso central. Identificar estos reservorios, la cantidad de virus atrincherado, activarlos y destruirlos podría suponer el 100% de éxito en el camino hacia la cura funcional del VIH. Otro de los hándicaps para conseguir el diseño de una vacuna contra el VIH global es la enorme variabilidad y mutabilidad del virus.

A pesar de los optimistas avances inmunológicos para prevenir y tratar el VIH desde hace más de tres décadas no se ha conseguido llegar a licitar una vacuna preventiva o terapéutica. Sin embargo, podemos decir que el camino hacia la meta es ya más corto. Recientes estudios¹³ han conseguido identificar relación entre la inducción de respuesta inmune por las vacunas y la protección frente a la infección.

3.4.1 Preventivas

Tras varios ensayos clínicos que inicialmente parecían ir en la dirección correcta (VAX003, VAX004 y HVTN502)¹⁴ que acabaron siendo no eficaces o incluso aumentando la posibilidad de infección por VIH, llegaron los primeros éxitos. Se describe a continuación una serie de recientes avances¹⁵ en el desarrollo de una vacuna contra el VIH, cada uno de los cuales se centra en provocar una respuesta inmune diferente basada en reacciones inmunológicas de protección:

- Producir una respuesta específica de anticuerpos para la región V2 de la proteína *env* del VIH con un vector de Pox virus y de proteína *Env gp120*.

El ensayo¹⁶ conocido como RV144, realizado en Tailandia, mostró un 31% de eficacia con una estrategia de inmunización consecutiva de un vector de un virus canarypox (ALVAC-HIV)¹⁷ y una subunidad *env* de la proteína *gp120* (AIDSVAX B/E). Además de demostrar que la combinación de ambos mejoraba la eficacia frente a virus que unían la secuencia inmunogénica con la región V2, se vio que elevados niveles de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos estaban relacionados con la disminución del riesgo de adquirir VIH. También se demostró que los anticuerpos monoclonales específicos frente a V2 aislados de las vacunas RV144 mediaban la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos contra células T CD4+ infectadas por el VIH. La respuesta de IgG específicas de VIH está

relacionada con la protección en la RV144 y esto es lo que la distingue de ciertos intentos fallidos anteriores (VAX003). Hoy en día y con base en esta teoría se siguen realizando cambios que afectan a la estructura y las regiones de unión, así como el uso de adyuvantes a la vacuna RV144 para intentar mejorar su eficacia.

- Producir una respuesta poli funcional de anticuerpos específicos de la proteína que forman parte del virus *env*, *pol* y *gag* (una proteína de la envoltura, la transcriptasa inversa y una poli proteína, respectivamente) usando la combinación de un grupo de vacunas vectoriales que incluyen MVA, Ad26 y Ad35 en diferentes regímenes, Ad26/MVA o Ad35/Ad26.

Los anticuerpos de estas proteínas están relacionados con la protección frente a la *adquisición* de la infección, mientras que la respuesta de las células T y anticuerpos se asocia a control virológico *post-infección*.

Para ello se diseñaron de forma artificial una serie de insertos virales, los *antígenos mosaico*, frente a la gran diversificación del virus mediante secuencias genéticas generadas por procesos bio-informáticos. Estos vectores virales están basados en las tres principales proteínas presentes en el VIH. Recientemente se han desarrollado vectores de Ad26 multivalentes que generan anticuerpos poli funcionales y diversas respuestas inmunes mediadas por células que reconocen los epítomos de VIH de diferentes cepas que han demostrado aumentar la respuesta inmune, celular y humoral en individuos primates no humanos. Desde hace un par de años (2014-2015) se están desarrollando una serie de ensayos clínicos en humanos con estas “vacunas mosaico” en los que se está consiguiendo demostrar que la vacuna es segura, bien tolerada e inmunogénica, siendo capaz de provocar Ad26 respuestas de anticuerpos poli funcionales en humanos. Los resultados parecen ser esperanzadores.

- Producir y distribuir anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs).¹⁸
Podrían ser usados para generar moléculas que alcancen a las células infectadas y detengan la infección en una etapa temprana. Hasta el momento no se ha conseguido este objetivo por lo que se están realizando múltiples estrategias¹⁹ para conseguir producir anticuerpos ampliamente neutralizantes mediante inmunización. Para ello se están diseñando inmunógenos que imiten a los epítomos de los bNAbs, vacunas que estimulen el linaje de células B, uso de vectores de adenovirus asociados como inmunoprofilaxis.

Estas tres estrategias apuntan a estimular la respuesta inmune humoral, relacionada como hemos dicho con el descenso del riesgo de contraer VIH.

Por otra parte, estudios en primates sugieren que replicar vectores virales llevarían a estimular una respuesta inmune celular que podría prevenir la infección sistémica por VIH limitando la difusión de la mucosa infectada.

- Producir una respuesta de células T con efecto memoria mediante el uso de vectores virales vivos en mucosas infectadas.

Se están estudiando¹⁵ un gran número de vectores por su habilidad para inducir una respuesta inmune permanente mediante la estimulación continua de antígenos, especialmente en las mucosas infectadas. La hipótesis de este abordaje es que esta respuesta inmune debería inhibir la infección viral antes de que el virus se estableciese en los reservorios, conteniendo y frenando así la infección temprana.

3.4.2 Terapéuticas

Una vacuna terapéutica contra el VIH es una vacuna diseñada para mejorar la respuesta inmunitaria del cuerpo al VIH en una persona que ya tiene la infección por el VIH. Los investigadores están explorando las vacunas terapéuticas contra el VIH para:

- desacelerar la evolución de la infección por el VIH
- eliminar la necesidad de un tratamiento antirretroviral (TAR) manteniendo al mismo tiempo concentraciones indetectables del VIH
- como parte de una estrategia más ambiciosa para eliminar el VIH completamente del cuerpo.

En este tipo de abordaje terapéutico, es donde se están alcanzando mayores éxitos. Entre otros destaca el siguiente estudio:

- Control prolongado de la infección por VIH en ausencia de tratamiento antirretroviral.

El estudio en desarrollo²⁰ (BCN02) utiliza una estrategia que consiste en combinar un agente inmunógeno conocido como *HIVconsv*, utilizado como vector en otros estudios anteriores sobre vacunas, con el fármaco *romidepsina*, un inhibidor de la histona deacetilasa aprobado para el tratamiento de cáncer que tiene la capacidad de inducir la expresión del VIH en poblaciones de CD4 con infección latente en personas con carga viral indetectable. Es decir, se intenta activar la respuesta inmunitaria frente al VIH con un vector MVA (Virus Ankara Modificado) que contiene el inmunógeno *HIVconsv* (*MVA.HIVconsv*) y al mismo tiempo hacer salir de su reservorio al virus latente con el efecto de la *romidepsina*. Esta estrategia se conoce como “*KICK AND KILL*” (“golpear y matar”).

HIVconsv contiene diversas secuencias del genoma del VIH ampliamente conservadas en las diversas cepas víricas, para que tras su administración se genere una potente respuesta inmunitaria ante la cual al VIH le sea difícil escapar por medio de mutaciones, lo que sería su estrategia habitual.

Se administró de forma intercalada dosis de *MVA.HIVconsv* (en primer lugar) con *romidepsina* (posteriormente al inmunógeno). Dado que la *romidepsina* es capaz de promover la replicación viral incluso en presencia de tratamiento antirretroviral, la administración de este fármaco, además de despertar el VIH en sus reservorios para que el sistema inmunitario lo reconozca y lo elimine, favorecería la acción inmunogénica de *MVA.HIVconsv*, ya que añadiría material inmunogénico (del propio virus) al contenido en la vacuna.

Durante del estudio, se realizaron cuantificaciones del material genético del virus insertado en el núcleo de las células CD4 para conocer así el tamaño del reservorio. Además, se cuantificaron las células CD8 sensibilizadas al VIH, es decir, aquellas en las que la inmunización había surtido efecto. Pasado un periodo inicial, se procedió a interrumpir el TAR de forma monitorizada. Aquellos pacientes que sufrieron un rebrote fueron tratados de nuevo con antirretrovirales de forma inmediata.

Los participantes cumplían los siguientes criterios:

- haber iniciado el TAR poco tiempo después de la fecha estimada de infección por VIH (3 – 5 meses)
- llevar entre 3 y 4 años en TAR con inhibidores de integrasa.

La administración de la *vacuna* produjo efectos secundarios de tipo síndrome gripal y elevaciones de los CD4 de forma temporal. La administración de *romidepsina* produjo picos de replicación viral sin verse alterada la cantidad en los reservorios, lo que hace dudar del efecto deseado. Los niveles de CD8 se vieron aumentados tanto tras la administración de la *vacuna* como de la *romidepsina*. La respuesta inmunitaria celular pasó de ser global a centrarse en ciertas regiones altamente conservadas del VIH incluidas en la *HIVconsv*, lo que indicaría el éxito de la vacuna.

Se están obteniendo resultados muy esperanzadores en el grupo de participantes en este ensayo clínico. Uno de ellos ha conseguido mantener durante un tiempo prolongado (19 semanas) su carga viral disminuida incluso llegando a niveles por debajo de las 200 copias/mL. Sin embargo, otros pacientes han sufrido rebrotes y han tenido que regresar a su TAR. La diferencia entre los resultados dispares se atribuye al nivel inicial de ADN proviral en las células reservorio. Los éxitos fueron atribuidos a aquellos participantes que comenzaron con niveles más bajos, por lo que quizás cabría pensar que las mejoras en el diagnóstico de la infección del VIH son claves a la hora de pronosticar el buen resultado de este tipo de terapia.

4. DISCUSIÓN

El aun elevado número de personas que conviven con VIH y los crecientes casos de nuevos contagios, requieren la continua investigación y búsqueda de nuevos métodos de prevención y tratamiento más eficaces y seguros que los conocidos para intentar frenar esta epidemia.

Los métodos de tratamiento utilizados hasta el momento no son curativos, sin embargo, han conseguido enlentecer el avance de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes, convirtiéndola en una patología crónica no mortal. Por otra parte, los usado en prevención hasta hace unos años en exclusividad como, campañas de concienciación, uso de preservativos, educación sexual...no son suficientes y parece que con el paso de las generaciones la conciencia sobre la grave repercusión de la infección por VIH para el ser humano ha ido en declive tras un periodo de “sobre información”.

Con respecto a las nuevas terapias en el tratamiento del VIH podemos asegurar que las TAR han conseguido reducir la morbimortalidad relacionada con el VIH en todas las etapas de la infección, así como disminuir la transmisión del mismo. La supresión máxima y duradera de los niveles de virus en plasma retrasa o previene la aparición de mutaciones de resistencia a fármacos, conserva o mejora el número de linfocitos T CD4+ y aporta beneficios clínicos. La supresión del VIH mediante TAR también disminuye la inflamación y activación del sistema inmune. A pesar de estos beneficios, la erradicación completa del VIH no se ha conseguido con los tratamientos antirretrovirales disponibles. La interrupción del tratamiento está asociada a un rebote de la viremia, empeoramiento de la función inmune y aumento de la morbimortalidad. Los regímenes de TAR disponibles hoy en día son tan amplios que apenas existen casos en que no se pueda controlar la enfermedad con alguna combinación de los mismos, siempre y cuando se cumplan la máxima adherencia al tratamiento, siendo este el factor más importante para el éxito terapéutico.

Respecto a las nuevas terapias de prevención, la PrEP es la estrategia biomédica más innovadora frente a la infección por el VIH. Es una medida preventiva adicional dirigida a personas VIH negativas, con riesgo sustancial de exposición al VIH, que no siempre practican sexo seguro, como hombres que tienen relaciones sexuales de alto riesgo con otros hombres, personas transgénero, parejas sexuales de personas que viven con VIH y otras personas en situación de alto riesgo. Necesita una elevada adherencia terapéutica y un seguimiento específico, tanto de efectos adversos como del estado serológico. Además, debe ir acompañado siempre de otras estrategias preventivas de probada eficacia, como el uso de preservativo. La evidencia científica basada en ensayos clínicos controlados, publicada hasta la fecha, nos indica que su utilización disminuye el riesgo de transmisión en un alto porcentaje de casos, siempre y cuando se mantengan cifras de adherencia elevadas.

Por otra parte, tenemos la PEP, terapia post-exposición, que consiste en la administración de un régimen de tratamiento con antirretrovirales de corta duración (28 días) inmediatamente después (antes de las 72h) de un posible contacto con el VIH para evitar la transmisión de la infección. Puede ser ocupacional o no ocupacional. Ha demostrado disminuir el riesgo de infección en profesionales de la salud que por accidente se vieron expuestos a VIH. No debe confundirse con un método anti infección sino como un mecanismo de solución ante emergencias. Es controvertido el definir quién debe recibir PrEP o PEP por lo que el paso de una a otra es muchas veces objeto de debate.

Finalmente, y como punto más innovador en las nuevas terapias para el tratamiento del VIH encontramos las vacunas, tanto preventivas como terapéuticas, todas ellas en fase de investigación, y sobre todo las últimas con resultados prometedores. Históricamente, el afán por encontrar la forma de erradicar el VIH ha dado como resultado numerosos ensayos fallidos pero que cada uno de ellos ha servido de base para el siguiente, evitando así cometer los mismos errores y usar los conocimientos válidos como principio. Las vacunas preventivas ensayadas en la última década han sido claves para la continuidad en la investigación de la respuesta inmune ante un ataque del VIH. Parece que el camino más adecuado es el de aquellas que estimulan las células B, inducen anticuerpos con alta capacidad de neutralización, son más inmunogénicas o se combinan con adyuvantes; incluso se postulan mosaicos de mezcla de varias vacunas.

En cuanto a las vacunas terapéuticas, tras pequeños éxitos en determinados grupos de pacientes, en la actualidad se están centrando grandes esfuerzos en el estudio de una vacuna que, combinada con un fármaco, ha sido capaz de mantener la carga viral de un grupo de pacientes a niveles equiparables a los conseguidos con la clásica TAR. Por ello, la búsqueda de la “*cura funcional*” de la infección por VIH a través del “kick and kill” parece tener resultados esperanzadores. La clave en este estudio parece ser el punto de partida (en cuanto a la cantidad de ADN proviral insertado en células reservorio) en el que se encuentran los pacientes. La carga viral de cada uno y el temprano comienzo de la TAR tras la exposición y contagio del VIH son condicionantes de la respuesta obtenida finalmente.

Sin duda, queda mucho camino por recorrer, pero si echamos la vista atrás, (y recordamos que en la década de los 90 el SIDA llegó a ser la principal causa de muerte en el mundo), el avance en nuevas terapias para el tratamiento del VIH va a pasos agigantados y cada vez se está más cerca de conseguir la mejora en el tratamiento de los ya infectados, como la prevención (vacunas profilácticas) de todas las personas en riesgo.

5. CONCLUSIONES

1.- Se han encontrado un número de referencias bibliográficas relevantes para el objetivo de este trabajo y se ha procedido a su filtrado, selección y análisis minucioso para la obtención de información de calidad referente al tema estudiado.

2.- Se ha contrastado que existen una gran cantidad de alternativas terapéuticas basadas en fármacos que interrumpen el ciclo viral en pacientes con VIH.

3.- Se ha establecido cuál es el tratamiento habitual TAR para los pacientes con VIH y cuáles son las alternativas terapéuticas si no se responde al cocktail habitual comparándolas entre si y estableciendo las ventajas e inconvenientes de cada una.

4.- Se ha objetivado que la localización de las células reservorio en cada paciente (células T con memoria en estado latente en nódulos linfáticos y sangre, macrófagos y células dendríticas en nódulos linfáticos, intestino y sistema nervioso central) y la cantidad de ADN pro viral en las mismas, van a marcar la eficacia de los tratamientos actuales.

5.- Se ha evidenciado que la TAR pre y post-exposición es muy útil en grupos de riesgo habiéndose demostrado un descenso en el número de infecciones en estos grupos frente a los no tratados bajo las mismas terapias.

6.- Se ha objetivado que el número de ensayos clínicos sobre vacunas, siendo elevadísimo aún no ha resultado en ninguna vacuna de gran eficacia y seguridad disponible en el mercado. Se estudia en la actualidad el tratamiento mediante la combinación de una vacuna y un fármaco que permita despertar al virus de su reservorio y eliminarlo, buscando así la cura funcional del enfermo.

7.- Se evidencia que en las últimas décadas los avances en la búsqueda de nuevas terapias preventivas y curativas para la infección por VIH han alcanzado cotas muy altas, pero sigue siendo necesaria más investigación al respecto.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Picker L, Watkins D. HIV pathogenesis: the first cut is the deepest. *Nature Immunology*. 2005;6(5):430-432.
2. Alcamí J. Avances en la inmunopatología de la infección por el VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2004;22(8):486-496.
3. Armitage A, McMichael A, Drakesmith H. Reflecting on a quarter century of HIV research. *Nature Immunology*. 2008;9(8):823-826.
4. Greig S, Deeks E. Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Single-Tablet Regimen: A Review of Its Use in HIV-1 Infection. *Drugs*. 2015;75(5):503-514.
5. Barouch D, Deeks S. Immunologic strategies for HIV-1 remission and eradication. *Science*. 2014;345(6193):169-174.
6. Tetteh R, Yankey B, Nartey E, Lartey M, Leufkens H, Dodoo A. Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safety Concerns. *Drug Safety*. 2017;40(4):273-283.
7. Cairns G, McCormack S, Molina J. The European preexposure prophylaxis revolution. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2016;11(1):74-79.
8. Spinner C, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink H, Rockstroh J et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*. 2015;44(2):151-158.
9. Davies O, Ustianowski A, Fox J. Pre-exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Why, What, Who and How. *Infectious Diseases and Therapy*. 2016;5(4):407-416.
10. Tan D, Senn H, Sharma M, Wilton J. Pre-exposure prophylaxis for sexually-acquired HIV risk management: a review. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*. 2015;:125.
11. Mayer K, Ramjee G. The current status of the use of oral medication to prevent HIV transmission. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2015;10(4):226-232.
12. Grant R, Smith D. Integrating Antiretroviral Strategies for Human Immunodeficiency Virus Prevention: Post- and Pre-Exposure Prophylaxis and Early Treatment. *Open Forum Infectious Diseases*. 2015;2(4):ofv126.
13. Shin S. Recent update in HIV vaccine development. *Clinical and Experimental Vaccine Research*. 2016;5(1):6.
14. Lema D, Garcia A, De Sanctis J. HIV Vaccines: A Brief Overview. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2014;80(1):1-11.
15. Stephenson K, D'Outo H, Barouch D. New concepts in HIV-1 vaccine development. *Current Opinion in Immunology*. 2016;41:39-46.
16. Gray G, Laher F, Lazarus E, Ensoli B, Corey L. Approaches to preventative and therapeutic HIV vaccines. *Current Opinion in Virology*. 2016;17:104-109.
17. Chhatbar C, Mishra R, Kumar A, Singh S. HIV vaccine: hopes and hurdles. *Drug Discovery Today*. 2011;16(21-22):948-956.
18. Margolis D, Koup R, Ferrari G. HIV antibodies for treatment of HIV infection. *Immunological Reviews*. 2017;275(1):313-323.
19. Pegu A, Hessel A, Mascola J, Haigwood N. Use of broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention. *Immunological Reviews*. 2017;275(1):296-312.
20. Mothe B, Hu X, Llano A, Rosati M, Olvera A, Kulkarni V et al. A human immune data-informed vaccine concept elicits strong and broad T-cell specificities associated with HIV-1 control in mice and macaques. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13(1):60.