

# Los 10 avances más notables en la respuesta al VIH en el último año

Juan Carlos López Bernaldo de Quirós

Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH  
Hospital Universitario Gregorio Marañón  
Madrid

Correspondence to:  
Juan Carlos López Bernaldo de Quirós  
juanclopezbq@gmail.com

Es difícil definir en poco espacio los avances más importantes producidos en estos últimos meses alrededor de la infección VIH. A continuación realizaré una breve descripción de los que en mi opinión pueden considerarse como más importantes, especialmente desde el punto de vista epidemiológico y clínico. Sin embargo, se a ciencia cierta que he dejado en el tintero artículos relevantes y de interés, por lo que pido disculpas por adelantado por su omisión.

## Epidemiología

A finales de 2013 y coincidiendo con el 1 de diciembre, Día Mundial del Sida, ONUSIDA dio a conocer sus estadísticas oficiales. A nivel global se estima que viven en el mundo 35,3 millones de personas infectadas por el virus, la gran mayoría (25 millones) en el África subsahariana. Como datos positivos del informe, entre 2001 y 2012 se produjo una caída en el número de casos anuales de 3,4 a 2,3 millones, pero también en la mortalidad, de 1,9 millones en 2001 a 1,6 millones en 2012. Quizá uno de los datos más gratificantes de este informe de ONUSIDA lo represente el número de niños infectados en los países con ingresos medios o bajos: así, entre 2001 y 2012 hubo una disminución del 52% y se presentó una estimación para 2015 de solo 40.000 nuevas infecciones en la población pediátrica. Para darnos cuenta de la magnitud que representa este dato, basta recordar que se calcula que en 2001 se infectaron alrededor de

550.000 niños en todo el mundo. Respecto al tratamiento antirretroviral (TAR), ONUSIDA calcula que en 2012 había en los países con medio o bajo acceso 9,6 millones de personas recibiendo dicho tratamiento, con un incremento de 1,6 millones nuevos solo en el último año. Además, el 62% de las mujeres embarazadas recibe TAR <sup>1</sup>.

En Europa la oficina del Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (ECDC) hizo públicos los datos de incidencia en Europa. En el informe se muestra una ligera disminución de nuevas infecciones, que es más relevante en los países que conforman la Unión Europea, con 29.381 casos nuevos en 2012 que suponen 5,8 nuevas infecciones por cada 100.000 habitantes <sup>2</sup>. Por desgracia no podemos hacernos una idea de la situación en España ya que los datos que ofrece anualmente el Ministerio de Sanidad no están corregidos.

## Recomendaciones para el tratamiento antirretroviral

Merece la pena destacar que en junio de 2013 la OMS hizo públicas unas nuevas recomendaciones de tratamiento antirretroviral. Como novedad elevó la cifra de CD4 para iniciar tratamiento a <500 células/mm<sup>3</sup>, lo cual representa un cambio muy importante ya que supone un aumento del número de pacientes a tratar y se acerca a las recomendaciones de los países más desarrollados. Además, y quizás como cambio más

impactante, se recomienda la monitorización del TAR mediante la realización de la carga vírica plasmática<sup>3</sup>. Este punto es muy controvertido por las elevadas necesidades técnicas y el alto coste que conlleva su realización. En efecto, varios artículos han realizado críticas a esta recomendación por el gasto que implicaría su implantación. Sugieren además que, con los medios disponibles, en primer lugar se debería asegurar el TAR a todas las personas infectadas con un recuento por debajo de 350 células/mm<sup>3</sup>, a continuación a aquellas con menos de 500 células/mm<sup>3</sup> y, solo si se consiguieran dichos objetivos cabría plantearse la medición de la carga vírica como forma de control de la infección<sup>4,5</sup>.

### Aspectos sociales

Desde un punto de vista social hay que reseñar un artículo que analiza la evolución del estigma frente al VIH en España entre 2008 y 2012. El estudio, que es una colaboración entre SEISIDA y la UNED, compara los datos de 2012 con los obtenidos 4 años antes. Según el estudio, aunque las actitudes de la población española hacia las personas con VIH han mejorado en los últimos cuatro años, todavía persisten actitudes y creencias que es necesario modificar<sup>6</sup>.

### Anticuerpos neutralizantes

Quizás el tema de los anticuerpos neutralizantes frente al VIH sea uno de los puntos más calientes en la investigación básica en VIH. Los anticuerpos neutralizantes son anticuerpos contra estructuras de la envuelta vírica que tienen una baja capacidad de mutación. Al unirse a dichas estructuras impedirían la función de la proteína contra la que van dirigidos dificultando, o incluso evitando, el contacto del virus con la molécula CD4. Recientemente, algunos de estos anticuerpos han podido ser clonados y se han utilizado en ensayos clínicos en primates.

Así, dos recientes artículos publicados en *Nature* muestran cómo en monos con infección crónica por

SHIV, la administración de este tipo de anticuerpos neutralizantes produce una disminución de la viremia, de la actividad antiinflamatoria y del DNA proviral; así como que esta actividad antiviral es dosis dependiente<sup>7,8</sup>. De la relevancia que tienen estos hallazgos da idea que revistas como *The New England Journal of Medicine* o la propia *Nature* le dediquen editoriales en los que sugieren que su descubrimiento puede revolucionar la cura del VIH, que su administración junto con el TAR podría ser más efectiva que el TAR únicamente y que, al tratarse de anticuerpos, su presencia podría facilitar la destrucción de células productoras de virus mediante mecanismos inmunomediados.<sup>9,10</sup>

### Vacuna preventiva

Como no podía ser de otra manera en noviembre de 2013 se publicó un nuevo estudio de una vacuna preventiva. En esta ocasión se trata de una vacuna con 6 plásmidos DNA expresando proteínas Gag, Pol, Env y Env de subtipos A, B y C. El estudio se realizó en EE.UU. sobre 2.521 varones y mujeres transgénero, sin infección VIH, que mantenían sexo con hombres. La vacuna se administró en las semanas 0, 4 y 8. Se determinó la adquisición de VIH-1 desde la semana 28 hasta el mes 24. El estudio fue suspendido por el comité de seguridad en el mes 24 al no encontrar diferencias en la protección entre el grupo vacunado y el que recibió el placebo. Incluso, entre aquellos que resultaron infectados, la vacunación no ejerció ningún efecto protector sobre el nivel de carga vírica alcanzado<sup>11</sup>.

El artículo se acompaña de un editorial del Dr. Anthony Fauci que lleva por título "Is an HIV vaccine necessary?" A lo largo del editorial se comenta la dificultad para conseguir una vacuna preventiva, se hace una reflexión de por dónde deberían ir los esfuerzos a realizar en este terreno y se resalta la necesidad de que el estímulo inmunológico que produzca la vacunación induzca anticuerpos neutralizantes. Como conclusión, y hasta que se consiga algún avance en este terreno,

se sigue haciendo un llamamiento a la necesidad de seguir implementando medidas preventivas <sup>12</sup>.

### “La niña Missisipi”

Una de las presentaciones que causaron mayor impacto en el CROI de 2013 fue la referida al caso que posteriormente se ha dado en llamar “la niña Missisipi”. El caso fue publicado como un *brief report* y en él se comenta el cuadro de una niña que nace de una madre infectada por VIH, pero sin control ni TAR durante el embarazo. Al nacer, la niña tiene una carga vírica de 19.812 copias/mL y DNA proviral positivo. A las pocas horas del nacimiento se inicia TAR con zidovudina, lamivudina y nevirapina, consiguiendo un buen control virológico, con carga vírica <50 copias a las 4 semanas. La niña sigue recibiendo el TAR hasta los 18 meses en que abandona el seguimiento y tratamiento. Al recuperarse posteriormente el seguimiento se constata que, entre el mes 23 y 30, y sin recibir tratamiento antirretroviral, la niña se mantiene, con carga vírica indetectable, serología frente a VIH negativa (ELISA) y no se consigue cultivar el virus desde células CD4 latentes, aunque sí que en alguna ocasión se detecta DNA proviral en escasa cantidad. El caso es presentado como el de una posible curación de la infección VIH siguiendo la administración precoz del TAR <sup>13</sup>.

El artículo merece un editorial en el que se analiza si realmente la niña está curada o no y se dan argumentos a favor y en contra de la curación <sup>14</sup>. Por desgracia, en julio de 2014 en una conferencia de prensa se anunció que el virus había rebotado en esta niña y que había sido necesario el reinicio del TAR <sup>15</sup>.

### Alteración genética en el correceptor CCR5

La manipulación del gen que codifica el correceptor CCR5 es uno de los trabajos de mayor impacto en este periodo, más que por su aplicabilidad clínica en

el corto plazo, por su consideración como prueba de concepto que podría permitir avanzar en un terreno no explorado hasta la actualidad. Hasta ahora sabíamos que las personas que presentan una delección de 32 pares de bases de manera natural en el gen que codifica el correceptor CCR5 presentan una resistencia natural a la infección por VIH, y también que si se llegan a infectar presentan una lenta progresión con un buen control inmunoviológico, incluso sin tratamiento.

En un trabajo presentado por el Dr. Pablo Tebas, de la Universidad de Pensilvania, se reproduce mediante ingeniería genética este proceso en pacientes con infección crónica y buen control virológico con el tratamiento. Para ello, primero se extraen linfocitos del paciente mediante aféresis, que son tratados con una endonucleasa que corta el gen del correceptor en las 32 pares de bases. Posteriormente estos linfocitos, ya manipulados, se expanden en el laboratorio y finalmente son reinfundidos en mayor número al paciente. Tras la reinfusión se pudo comprobar que se produce un aumento significativo en el número de linfocitos CD4 circulantes, así como del número de linfocitos alterados genéticamente. Dichos linfocitos se redistribuyeron por todo el organismo, encontrándose incluso en tejidos linfáticos del tubo digestivo. Finalmente a un grupo de los participantes se les suspendió el TAR y se permitió la replicación vírica, viéndose que los linfocitos modificados resistían mejor la replicación del virus y disminuían más lentamente que los restantes <sup>16</sup>. Los buenos resultados de este trabajo sientan las bases para seguir investigando en este campo que se antoja de gran interés en un futuro cercano.

### Profilaxis pre-exposición

En The Lancet, se publicó un nuevo ensayo clínico sobre profilaxis pre-exposición, esta vez realizado en Tailandia y en personas adictas a drogas por vía intravenosa no infectadas por VIH. El grupo de estudio

recibió tenofovir y el grupo control placebo de tenofovir. El grupo tenofovir presentó una reducción en la incidencia de infección por VIH de un 49% (IC 95% 9,6-72,2) durante los más de 6 años que duró el ensayo <sup>17</sup>.

Sobre la profilaxis pre-exposición en mayo de 2014 los CDC americanos han dado a conocer unas recomendaciones sobre su uso, definiendo los fármacos a utilizar y el grupo de personas a las que habría que administrarlos <sup>18</sup>.

## Nuevos fármacos

Acostumbrados a la frecuente aparición de nuevos fármacos antirretrovirales en los últimos 10 años, durante el periodo 2013/14 sólo se han publicado datos de dolutegravir como fármaco de nueva aparición. Dolutegravir es un nuevo inhibidor de la integrasa del VIH y los estudios realizados demostraron que en pacientes sin experiencia previa al tratamiento antirretroviral, dolutegravir más 2 análogos de nucleótidos se mostró superior a darunavir/ritonavir, así como a efavirenz más dos análogos de nucleósidos, y no inferior a raltegravir también con dos análogos de nucleósidos <sup>19,20,21</sup>. Su buen perfil de seguridad y la alta barrera genética hacen de éste fármaco una atractiva alternativa terapéutica futura.

Por último, en los últimos meses estamos asistiendo al desarrollo de nuevos fármacos frente a la hepatitis C, los llamados antivirales de acción directa (AAD), fármacos que van a revolucionar la terapéutica frente a este virus. En comparación con el tratamiento antirretroviral, podríamos decir que en la hepatitis C nos encontramos en una situación parecida a la que se encontraba el tratamiento del VIH a finales del pasado siglo, en la que, de no tener más que 2-3 fármacos antirretrovirales, hemos pasado a tener más de 20 medicamentos disponibles en la actualidad. Simplemente como botón de muestra, durante estos meses se han publicado datos de sofosbuvir, daclatasvir o simeprevir con excelentes resultados tanto en la

eficacia como en la seguridad. Gracias a estos fármacos estamos pasando de índices de curación del 30-40% cuando se empleaban en combinación interferón pegilado y ribavirina, a índices cercanos al 100% cuando se utiliza una combinación de estos nuevos AAD <sup>23,24,25</sup>.

## Bibliografía

1. UNAIDS 2013. AIDS by the numbers. Disponible en: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2013/JC2571\\_AIDS\\_by\\_the\\_numbers\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2013/JC2571_AIDS_by_the_numbers_en.pdf) (Consulta 12 septiembre de 2014)
2. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2012. Disponible en: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0018/235440/e96953.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/235440/e96953.pdf) (Consulta 12 septiembre de 2014)
3. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/> (Consulta 10 septiembre de 2014)
4. Scott Braithwaite R, Nucifora KA, Toohey C, Kessler J, Uhler LM, Mentor SM, et al. How do different eligibility guidelines for antiretroviral therapy affect the cost-effectiveness of routine viral load testing in sub-Saharan Africa? *AIDS*. 2014;28 Suppl 1:S73-83.
5. Keebler D, Revill P, Braithwaite S, Phillips A, Blaser N, Borquez A, et al. Cost-effectiveness of different strategies to monitor adults on antiretroviral treatment: a combined analysis of three mathematical models. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e35-43.
6. Fuster-Ruiz de Apodaca MJ, Molero F, Gil de Montes L, Agirrezabal A, Toledo J, Jaen A, et al. Evolution of HIV-related stigma in Spain between 2008 and 2012. *AIDS Care*. 2014;26:S41-5.
7. Barouch DH, Whitney JB, Moldt B, Klein F, Oliveira TY, Liu J, et al. Therapeutic efficacy of potent neutralizing HIV-1-specific monoclonal antibodies in SHIV-infected rhesus monkeys. *Nature*. 2013;503:224-8.
8. Shingai M, Nishimura Y, Klein F, Mouquet H, Donau OK, Plishka R, et al. Antibody-mediated immunotherapy of macaques chronically infected with SHIV suppresses viraemia. *Nature*. 2013;503:277-80.
9. Weiss RA. Immunotherapy for HIV Infection. *N Engl J Med*. 2014;370:379-80.
10. Picker LJ, Deeks SG. HIV: antibodies advance the search for a cure. *Nature*. 2013;503:207-8.

11. Hammer SM, Sobieszczyk ME, Janes H, Karuna ST, Mulligan MJ, Grove D ,et al. Efficacy trial of a DNA/rAd5 HIV-1 preventive vaccine. *N Engl J Med.*2013;369:2083-92.
12. Fauci AS, Marston HD. Ending AIDS-is an HIV vaccine necessary?. *N Engl J Med.* 2014;370:495-8.
13. Persaud D, Gay H, Ziemniak C, Chen YH, Piatak M Jr, Chun TW ,et al. Absence of HIV-1 after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med.* 2013;369:1828-35.
14. Hammer SM. Baby steps on the road to HIV eradication. *N Engl J Med.* 2013;369:1855-7.
15. Researches find “Missisipi Baby” now has detectable HIV. Disponible en: <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2014/pages/mississippibabyhiv.aspx> (Consulta 3 septiembre de 2014)
16. Tebas P, Stein D, Tang WW, Frank I, Wang SQ, Lee G, et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med.* 2014;370:901-10.
17. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:2083-90.
18. US Public Health Service. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2014. A clinical practice guideline. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf> (Consulta 2 de septiembre de 2014)
19. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonsova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:927-35.
20. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I,et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet.* 2014;383:2222-31.
21. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F,et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369:1807-18.
22. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT ,et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med.* 2013; 368: 34-44.
23. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I,et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014; 370: 211-21.
24. Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW,et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology.* 2014; 146: 430-41.