



TRABAJO FIN DE GRADO

MODALIDAD: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

AVANCES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

GRADO EN FARMACIA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ - CAMPUS SANT JOAN D'ALACANT

ÁREA: FARMACOLOGÍA

Autora: Nerea García Pascual

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	6
2.1 Historia del VIH y SIDA	6
2.2 Epidemiología de la infección por VIH	6
2.3 Características del VIH.....	7
2.4 Clínica y desarrollo de SIDA (Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida).....	10
2.5 Tratamientos antirretrovirales.....	12
3. OBJETIVOS	17
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
5. RESULTADOS	21
5.1 Tratamientos profilácticos en mujeres.....	21
5.1.1. Anillos vaginales	21
5.1.2. Activación de linfocitos T	24
5.2 Tratamientos curativos.....	27
5.2.2. Terapia génica.....	27
5.2.1. Terapia “shock and kill”	29
5.2.3. Expresión de CD20	30
6. DISCUSIÓN	33
7. CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36

ABREVIATURAS

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

ATV: Atazanavir

BIC: Bictegravir

cART: Terapia antirretroviral combinada

CVP: Carga viral plasmática

DPV: Dapivirina

d4T: Estavudina

ddl: Didanosina

DOR: Doravirina

DRV: Daranuvir

DTG: Dolutegravir

EFV: Efavirenz

ETR: Etravirina

EVG: Elvitegravir

FTC: Emtricitabina

HCQ: Hidroxicloroquina

IVR: intravaginal ring, Anillo intravaginal

INI: Inhibidores de la integrasa

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido

ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

IP/p: Inhibidores de la proteasa potenciados

LNG: Levonorgestrel



LPV: Lopinavir

NVP: Nevirapina

PEP: Profilaxis post-exposición

RAL: Raltegravir

RPV: Rilpivirina

RTX: Rituximab

SQV: Saquinavir

TAF: Tenofovir alafenamida

TAR: Tratamiento Antirretroviral

TDx: Tenofovir disoproxilo

TFV: Tenofovir

TPV: Tipranavir

VIH-1: Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

VIH-2: Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 2

ZDV: Zidovudina

ZFN: Zinc finger nucleases, Dedos de Zinc

1. RESUMEN.

En la actualidad, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) supone una epidemia a nivel mundial. Gracias a los fármacos antirretrovirales desarrollados hasta la fecha se ha conseguido evitar la progresión de la enfermedad, reduciendo el número de casos de SIDA y logrando cargas virales en sangre indetectables. Sin embargo, todavía existen importantes limitaciones en cuanto al desarrollo de estrategias preventivas o tratamientos capaces de conseguir la erradicación de la infección, en los que se ha centrado la atención en el presente trabajo.

Para la búsqueda de información se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando distintas bases de datos y fuentes de información (Medline, Cochrane library, GeSIDA, Infosida, etc.), y empleando palabras clave y criterios de inclusión/exclusión para la selección de las referencias que se han incluido.

La información recogida en el trabajo se centra en los avances farmacológicos para la profilaxis en mujeres con distintas formas de aplicación vaginal. Además, se han recopilado los avances en distintas terapias orientadas a eliminar por completo la presencia del virus del organismo ya sea mediante su activación a partir de las copias localizadas en los reservorios latentes, o por inhibir de forma completa la entrada del virus a la célula.

A pesar de que las últimas investigaciones sobre el desarrollo de estrategias profilácticas o curativas parecen ser prometedoras, todavía queda un largo camino por recorrer para poder establecer tratamientos eficaces y seguros en este sentido. La mejora del conocimiento de los procesos implicados en la infección que produce el VIH será indispensable para poder identificar nuevas dianas terapéuticas.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Historia del VIH y SIDA

El 5 de junio de 1981 tuvo lugar una rueda de prensa organizada por CDC (Centro de Control y Prevención de Enfermedades) en EE.UU. donde se comunicaron 5 casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en Los Ángeles. Un mes después se confirmaron varios casos de sarcoma de Kaposi.¹

Fue la aparición conjunta de estas dos enfermedades en los pacientes junto con enfermedades oportunistas lo que hizo llamar la atención. Al realizar análisis de sangre todos coincidían en la carencia de células sanguíneas llamadas T CD4+, afectando gravemente las funciones del sistema inmunitario. Tras pasar varios años desde este hallazgo, aparecieron nuevos casos de pacientes que desarrollaron enfermedades oportunistas que provocaban su muerte a los pocos meses. Después de muchas teorías fallidas con respecto a la transmisión de esta enfermedad, pasó a ser denominada SIDA (Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida) y no fue hasta el año 1986 cuando se consiguió aislar el virus que la provocaba, momento en el que se denominó Virus de la Inmunodeficiencia Humana o VIH. En ese momento la incidencia de infección por el VIH abarcaba una amplia distribución geográfica, con cifras bastante variables entre diferentes regiones.

2.2 Epidemiología de la infección por VIH.

Son muchas las personas que cada año son contagiadas por el VIH, pero gracias a los avances farmacológicos se ha reducido de forma considerable el número de personas que fallecen porque son menos las que desarrollan SIDA. Podemos observar a continuación los datos recogidos en el año 2017 por ONUSIDA²:

Resumen mundial sobre la epidemia de infección por VIH (adultos y niños)	
Personas que viven con el VIH	37,9 millones
Nuevas infecciones por VIH	1,7 millones
Muertes relacionadas con el SIDA	770.000

Tabla1: Estimación mundial sobre adultos y niños, 2018. ONUSIDA.

Actualmente son muchas las personas que conviven con el VIH sin desarrollar SIDA, pero sigue siendo un objetivo principal disminuir el número de infecciones por el VIH cada año.

Número estimado de adultos y niños que viven con el VIH | 2018

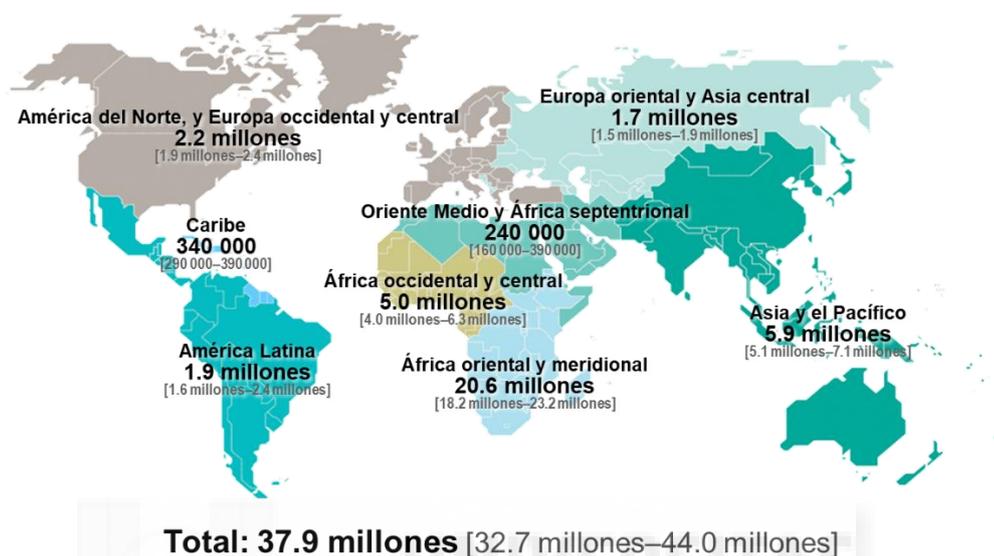


Figura 1: Estimación mundial de número de personas que conviven con VIH en 2018. Imagen extraída del informe elaborado por ONUSIDA.

Como podemos observar en la Figura 1, el VIH posee una amplia y variada distribución geográfica, y además cabe destacar que resulta muy difícil hacer frente en países subdesarrollados donde no disponen de tratamientos farmacológicos.

2.3 Características del VIH

El VIH pertenece a la familia *Retroviridae* y se caracteriza por afectar a nuestro sistema inmunitario provocando la destrucción de las células CD4 o células T-helper. Además, también pertenece al género *lentivirus*, ya que sus infecciones se prolongan durante largos periodos de tiempo desde el comienzo de los síntomas, siendo actualmente una infección crónica.

El VIH es una partícula de estructura esférica de 90 a 120nm de diámetro, en la que distinguimos (Figura 2):

- **Envoltura del VIH:** formada por una membrana lipídica, en la que se encuentran alojadas diferentes glucoproteínas. Una de ellas es la gp120, que

tiene un papel fundamental en la transmisión del virus ya que se ensambla a los linfocitos TCD4, macrófagos, células dendríticas y al correceptor CCR5 o CXCR4 de nuestro organismo. Por otro lado, la glucoproteína transmembrana gp41 se encuentra ensamblada a la membrana lipídica y unida a la gp120. Debajo de esta membrana lipídica encontramos la proteína p17 que se une a la proteína gp41.

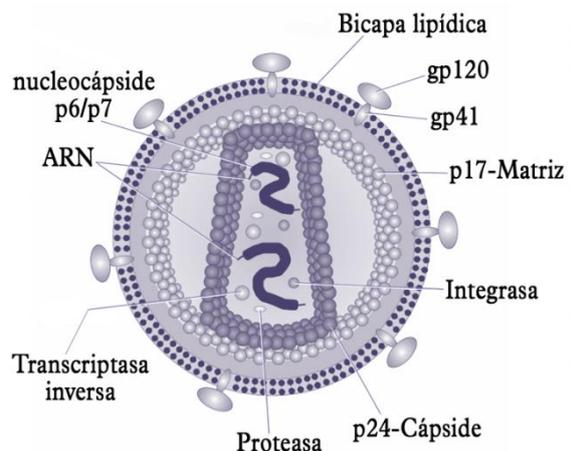


Figura 2. Representación de la estructura y componentes del VIH.

- **Cápside:** envoltura que rodea el material genético formada por proteínas p24.
- **Capa interna o nucleoide:** compartimento en el que se encuentra la información genética en dos cadenas idénticas de ARN viral, así como la nucleoproteína p7 y diversas enzimas implicadas en el proceso de replicación viral (proteasa, integrasa, transcriptasa interna)².

La gran capacidad de replicación y mutación del virus viene dada por la proteína gp120. Esta proteína es la responsable del acoplamiento de la envoltura viral con la membrana celular del huésped, permitiendo así su libre entrada a la célula. Es entonces cuando actúa la retrotranscriptasa, generando ADN partir de ARN para que se integre en el material genético insertado en el núcleo de la célula huésped. Finalmente se generan los componentes necesarios para poder seguir produciendo nuevos virus e infectando nuevas células, hecho que confiere la capacidad de transmisión a otras personas³.

Nuestro sistema inmune es capaz de producir suficientes células de defensa para sustituir las infectadas. Sin embargo, el VIH es capaz de pasar desapercibido por nuestro sistema inmunitario, ya que se encuentra albergado en reservorios celulares repartido por todo nuestro organismo.

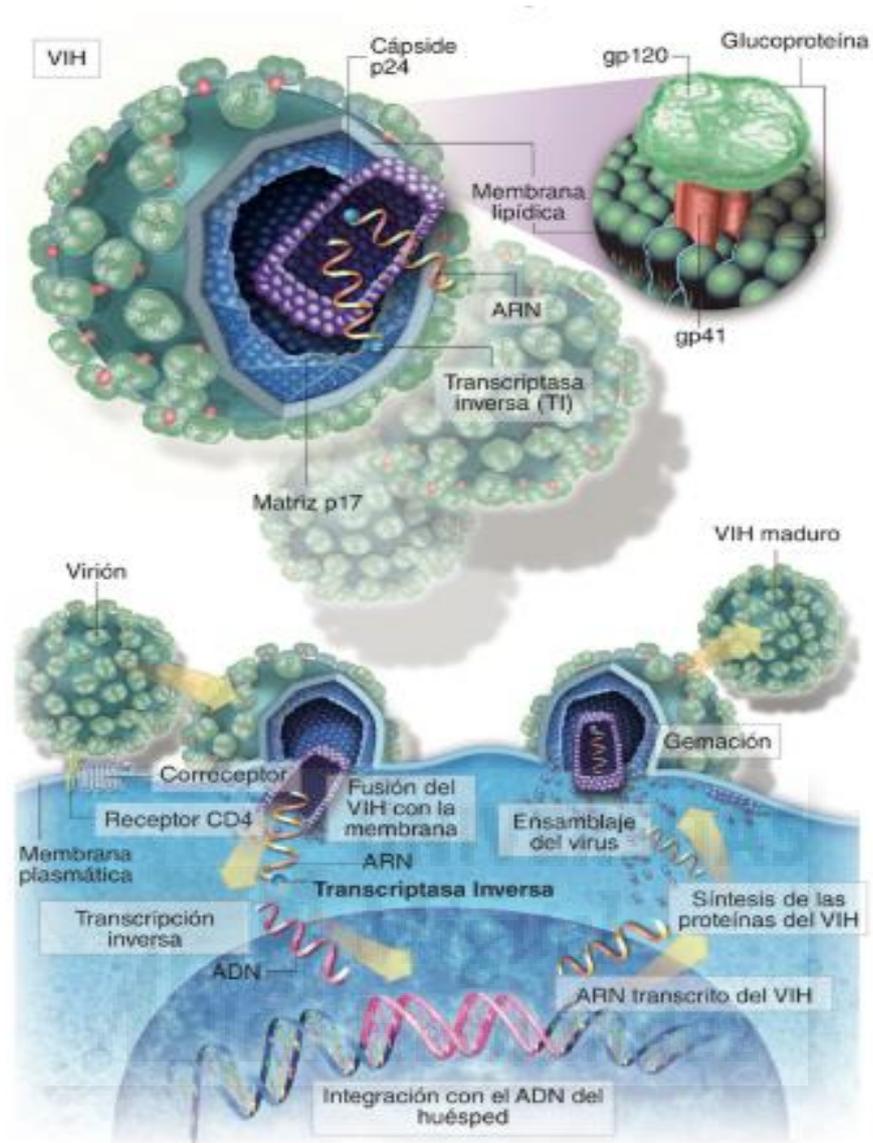


Figura 3: replicación del VIH. Calcsicova.

En la actualidad se conocen dos tipos de virus, VIH tipo 1 y VIH tipo 2. El VIH-2 tiene una similitud en la secuencia de nucleótidos de un 75% con el VIS (Virus de la Inmunodeficiencia en Simios) y es endémico del África oriental. Produce una viremia en plasma más reducida, por lo tanto, el virus evoluciona más lentamente y las enfermedades que se pueden desarrollar son menos agresivas. Por otro lado, el VIH-1 es el responsable de la epidemia mundial⁴. En la siguiente tabla se reflejan las principales características que diferencian a los dos tipos de VIH.

	VIH-1	VIH-2
Evolución	Rápida	Más lenta
Viremia en plasma	Alta	Baja
Trasmisión vertical de madre a hijo	Mayor probabilidad	Poco frecuente
Grupos/ serotipos	Grupo; M (main, con serotipos A,B,C,D,E,F,G,H) Grupo; O (outlier)	Serotipos: A, B, C, E
Propagación	Nivel mundial	Endémico del África Oriental, de países como Senegal, Gambia, Liberia, Ghana o Nigeria.

Tabla 2. Diferencia entre los distintos tipos de VIH-1 y VIH-2. Medigraphic.

La transmisión del VIH se puede producir mediante diferentes mecanismos, entre los que cabe destacar los enumerados a continuación⁵:

- Intercambio de agujas o jeringas (transmisión parenteral)
- Transfusión de sangre o hemoderivados
- Trasplante de órganos y tejidos
- Transmisión sexual
- Transmisión transversal madre-hijo intrauterina, en el parto o durante la lactancia

La transmisión sexual es la primera vía de contagio de VIH ya que entra en contacto con las mucosas (anal o vaginal), facilitando el acceso del VIH al torrente sanguíneo. Sin embargo, el intercambio de fluidos como saliva, lágrimas, sudor, heces u orina no constituyen ningún riesgo.

2.4 Clínica y desarrollo de SIDA (Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida)

La llegada del VIH al torrente sanguíneo puede producir una reacción asintomática o sintomática. La reacción sintomática presenta un cuadro clínico variado. A las 2 o 4 semanas de la infección se puede sentir malestar general

similar a una gripe cursando con fiebres altas (que pueden durar varias semanas) faringitis, manchas o erupciones en la piel, siendo estos síntomas los más comunes por los que los pacientes acuden al médico. Cuando existe una sospecha clínica de infección por VIH, se procede al diagnóstico y para ello se realiza un análisis de sangre, empleando técnicas como el recuento de linfocitos CD4 o a la detección de la carga viral plasmática (CVP; detección de ARN del VIH)⁶. Una vez se confirma la infección por el VIH se inicia el tratamiento lo antes posible, independientemente de si el paciente tiene o no sintomatología. Este inicio temprano del tratamiento nos garantiza una reducción significativa de la posible evolución al SIDA.

El SIDA es una infección crónica provocada por el VIH. Se considera que una persona tiene SIDA si presenta un recuento de linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³. El organismo se queda tan desprotegido que no es capaz de combatir enfermedades que pasarían desapercibidas en condiciones normales de inmunocompetencia. Sin embargo, gracias al tratamiento antirretroviral actualmente se ha incrementado de forma notable la esperanza de vida haciendo de la infección por VIH una enfermedad crónica, y disminuyendo a su vez la aparición de enfermedades oportunistas. A pesar de ello, existen casos clínicos que indican el desarrollo de SIDA, teniendo diferentes enfermedades características como se muestra en la Tabla 3.

<u>Enfermedades que definen el SIDA</u>	
Candidiasis, (bronquial, traqueal, pulmonar, esofágica)	Sarcoma de Kaposi
Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar	Linfoma inmunoblástico
Neumonía <i>Pneumocystis carinii</i>	Linfoma de Burkitt
Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Linfoma cerebral primario
Retinitis por citomegalovirus (pérdida de visión)	Encefalopatía relacionada con VIH
Infección por citomegalovirus	Infección pulmonar, diseminada o extrapulmonar por <i>Mycobacterium avium</i> o <i>Mycobacterium kansasii</i>
Toxoplasmosis cerebral	Septicemia recurrente por <i>Salmonella</i>

Tabla 3. Enfermedades características que indican SIDA. Calcsicova.

2.5 Tratamientos antirretrovirales.

El objetivo del tratamiento antirretroviral (TAR) es reducir la mortalidad y morbilidad asociada a la infección por VIH-1, preservar la función inmunológica, evitar la replicación y conseguir la prevención de la transmisión⁷. El TAR debe iniciarse de manera rápida en los pacientes con infección por VIH-1, ya tengan o no sintomatología. Para poder iniciar el TAR se debe realizar una determinación de linfocitos CD4+ y CVP (aunque las recomendaciones no están sujetas a los valores), y se conocerá mediante una entrevista individual el estilo de vida, comorbilidades, posible interacción con otra medicación, disposición y motivación del paciente para reducir los riesgos de mala adherencia.⁸

Existen 5 grupos de fármacos que combinados entre ellos forman la terapia antirretroviral. Dos de estos grupos inhiben la transcriptasa inversa vírica, siendo fármacos de primera línea siempre presentes en las diferentes combinaciones⁶.

A. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO (ITIAN):

La transcriptasa inversa es la que permite la conversión de ARN en ADN. Inhibida esta enzima no es posible la generación de ADN, ya que impide continuar agregando nucleósidos a la cadena en formación⁸ (Figura 4, número 1).

B. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDOS (ITINN)

Se unen directamente a la transcriptasa inversa de forma no competitiva, provocando una alteración de su movilidad y orientación, lo que bloquea su actividad e impide por tanto la síntesis de ADN vírico⁹ (Figura 4, número 2).

C. INHIBIDORES DE LA PROTEASA POTENCIADOS (IP)

En la etapa final de la maduración vírica la proteasa es la encargada de hacer una segmentación de determinadas proteínas grandes y no funcionales, dando lugar a partículas virales más pequeñas y funcionales que pasan al plasma para poder seguir colonizando más células y mantener la capacidad infectiva. Por lo tanto, la inhibición de la proteasa impide la diseminación del virus (Figura 4, número 3).

D. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INI)

Los inhibidores de la integrasa evitan la función de ésta, impidiendo la integración del ADN viral en el material genético de la célula huésped, y evitando la producción de los componentes necesarios para la replicación del VIH (Figura 4, número 4).

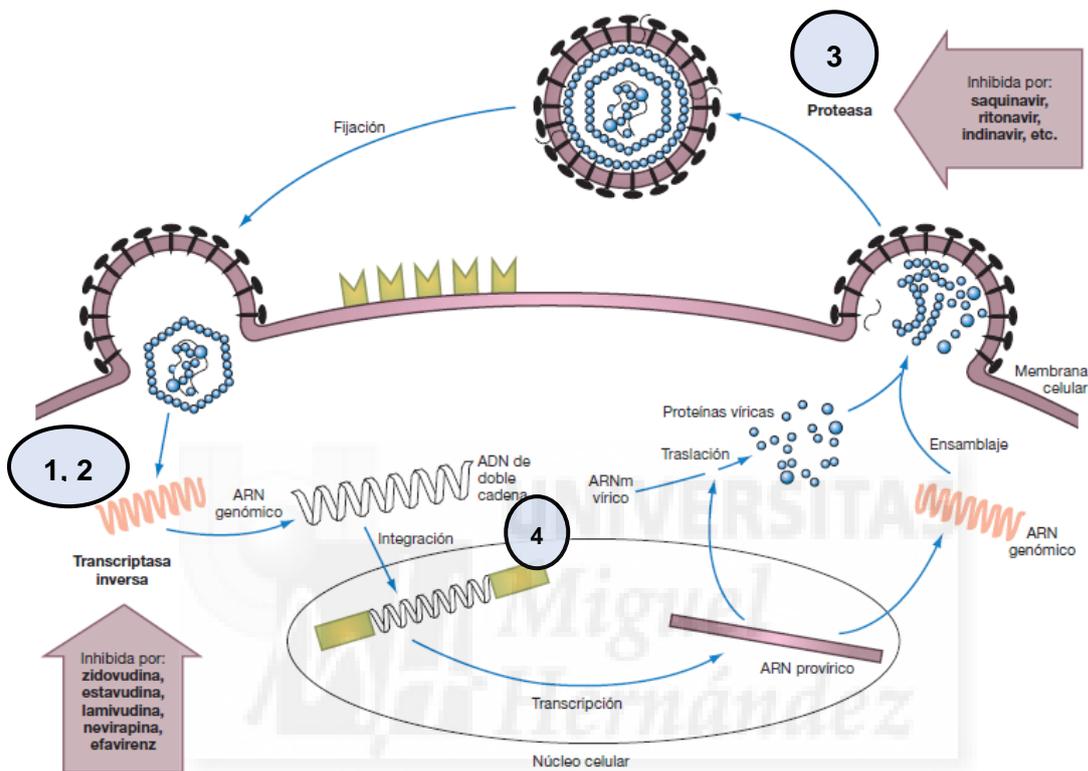


Figura 4: Ciclo vital del VIH y sitios de acción de los fármacos anti-VIH. Libro de farmacología humana J. Flórez

Dentro de cada uno de los grupos de fármacos antirretrovirales descritos anteriormente, encontramos distintos fármacos detallados en la tabla 4. La combinación para el tratamiento inicial de la infección por VIH-1 actual consta de 2 o 3 fármacos. Con esta combinación pretendemos conseguir una CVP inferior a 50 copias/ml. Cuando esto ocurre el virus se considera indetectable y por lo tanto intransmisible.

Grupo	Fármaco
ITIAN	Lamivudina (3TC), Emtricitabina (FTC), Abacavir (ABC) y Tenofovir Alafenamida (TAF)
ITINN	Rilpivirina (RPV) y Doravirina (DOR)
IP/p	Daranuvir (DRV)
INI (actualmente comercializados)	Raltegravir (RAL), Elvitegravir potenciado con cobicistat (EVG/c), Dolutegravir DTG y Bictegravir (BIC)

Tabla 4. Fármacos anti-VIH. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2019.

La combinación de fármacos consiste en incluir dos ITIAN asociados a un INI, ITINN o a un IP/p. Aunque existen muchos fármacos dentro de cada uno de estos grupos, se suelen emplear los de primera línea conforme a lo que se detalla en la tabla 5.

3er fármaco	Pautas
Preferentes:	Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no-inferior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes o superior frente a otras pautas y presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas
INI	BIC/FTC/TAF
	DTG/ABC/3TC
	DTG+FTC/TAF
	RAL+FTC/TAF
Alternativas:	Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o no se han comparado con pautas preferentes, o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales
INI	DTG+3TC
	EVG/c/FTC/TAF
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF o DRV/r+FTC/TAF
ITINN	DOR+FTC/TAF
	RPV/FTC/TAF

Tabla 5: Combinaciones de TAR de inicio recomendadas. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2019.

A pesar del arsenal terapéutico disponible en la actualidad, existen múltiples limitaciones en la terapéutica del tratamiento de la infección por VIH⁶ que siguen motivando la investigación en nuevas estrategias de tratamiento. A continuación, se describen las principales limitaciones:

- Problemas de adherencia: factores culturales, sociales y bajo nivel educativo por parte de la población afectada dificultan la adherencia. La entrevista con el paciente, el apoyo emocional y la capacidad de incluir la medicación en las actividades diarias predicen una correcta adherencia, ya que deben eliminarse las interrupciones del tratamiento o el olvido de la toma de alguna dosis. Un gran avance ha sido la unificación de varios principios activos en una sola dosis y formas de liberación prolongada para evitar varias tomas en un día.
- Efectos adversos e interacciones farmacológicas: los efectos adversos pueden ser inmediatos con molestias digestivas, afectación cutánea o neuropsicológica. Los efectos tardíos son más difíciles de prever y controlar, y potencian los síntomas de las enfermedades crónicas. Por otro lado, la toma de otros fármacos o distintos productos de medicinas alternativas pueden presentar interacciones modificando y agravando la clínica.
- Elevado coste: gracias a los tratamientos antirretrovirales se ha reducido la mortalidad asociada al SIDA, aunque esto lleva asociado un elevado coste para el sistema sanitario por el elevado precio de los medicamentos empleados y la cronicidad del tratamiento. Asimismo, cabe destacar las importantes limitaciones que supone para otros países con pocos recursos. También hay que tener en cuenta que los contagios se producen en edades muy tempranas, incluso en el parto, incrementando significativamente el tiempo de tratamiento y las morbilidades asociadas.
- Morbilidad asociada a la infección: los pacientes son más vulnerables a sufrir enfermedades oportunistas debido a la supresión del sistema inmunitario. Las principales infecciones que provocan los ingresos hospitalarios en pacientes infectados por VIH-1 son las infecciones respiratorias como neumonía por *pneumocystis carinii* o tuberculosis,

agravando y complicando la replicación viral, e incrementado a su vez el riesgo de padecer cáncer⁹.

En estos momentos, no existe ningún fármaco capaz de erradicar ni prevenir la infección por VIH (salvo el contagio madre-hijo/a durante el parto), siendo dos de los grandes objetivos terapéuticos a alcanzar en los que se están centrando la atención en los últimos años. Por ello, el presente trabajo pretende recopilar las evidencias más recientes sobre las estrategias que se han planteado y probado en este sentido, con el objetivo de averiguar en qué estado de desarrollo se encuentran y cuál es el camino que quedaría por recorrer.



3. OBJETIVOS

El **objetivo general** se basa en conocer los avances farmacológicos para la prevención o erradicación de la infección por el VIH.

Los **objetivos específicos** son:

- Conocer de manera específica los avances en la profilaxis en mujeres para disminuir el contagio por el VIH.
 - Revisar los avances de distintos tipos de anillos vaginales.
 - Revisar los avances con la reducción de la activación de linfocitos T en la zona vaginal.
- Conocer los avances en el tratamiento curativo del VIH, resaltando las distintas terapias utilizadas para conseguir la eliminación total del virus en el organismo.
 - Revisar los avances de la terapia génica para inhibir la entrada del virus a las células del organismo.
 - Revisar los avances de la terapia denominada “shock and kill”.
 - Revisar los avances relativos a la implicación terapéutica de las alteraciones en la expresión del marcador CD20 en linfocitos T CD4.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para el análisis del siguiente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica orientada a analizar los avances en el tratamiento farmacológico de la infección por el VIH. Para abordar los objetivos planteados se ha recurrido principalmente a la búsqueda en la base de datos Medline, a través de su buscador Pubmed. Adicionalmente, se han consultado distintas fuentes de información como páginas web de organizaciones sanitarias tales como Infosida, GeSIDA o Calcsicova.

Debido a la elevada cantidad de información recogida en la base de datos Medline, fue necesario acotar la información mediante la aplicación de los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios utilizados para la búsqueda de inclusión han sido:

- Se aceptan revisiones bibliográficas y artículos originales.
- Artículos publicados en los últimos 5 años.

Los criterios de exclusión para la búsqueda han sido:

- Artículos a los que no se ha podido tener acceso a través del acceso personalizado de la UMH.
- Artículos no escritos en lengua inglesa o española.
- Artículos que no versaran sobre la temática de interés.

Mediante el diagrama de flujo que se muestra en le figura 5, se pretende recoger de manera visual los artículos encontrados al inicio de la búsqueda y los que finalmente se utilizaron gracias a los criterios de inclusión y exclusión. Contamos con una búsqueda inicial de 48 artículos. Tras aplicar los criterios de exclusión se descartaron 32 artículos, seleccionando finalmente 16 artículos para la elaboración del apartado de resultados.

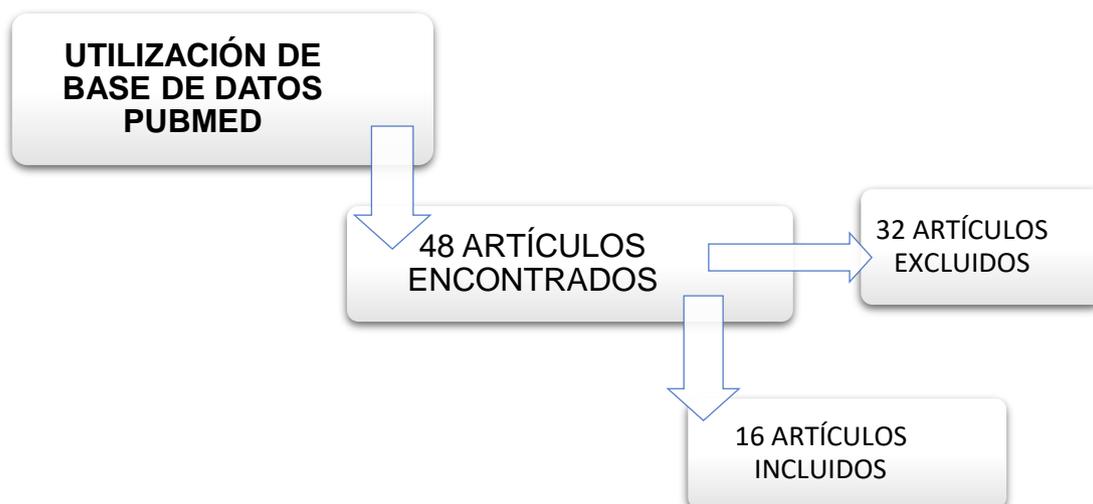


Figura 5: Diagrama de flujo donde se detallan los artículos seleccionados en la base de datos Pubmed.

Utilizando palabras clave de interés para la búsqueda selectiva de información, conectadas por los operadores booleanos “AND” u “OR”, se consiguió configurar las siguientes cajas de búsqueda para la recopilación de artículos centrados en los objetivos que se plantearon en este trabajo.

Búsqueda de información para los **tratamientos profilácticos** utilizados en las mujeres:

- **Anillos formados con Dapivirina**

((("Contraceptive Devices, Female"[Mesh]) AND "Dapivirine" [Supplementary Concept]) AND "HIV"[Mesh]

- **Anillo formado con LNG+TNF**

((("Contraceptive Devices, Female"[Mesh]) AND "Levonorgestrel"[Mesh]) AND "Tenofovir"[Mesh]) AND "HIV"[Mesh]

- **Utilización de Hidroxicloroquina en la mucosa vaginal**

"Hydroxychloroquine"[Mesh] AND "Administration, Intravaginal"[Mesh]

Búsqueda de información para las distintas terapias utilizadas como **tratamientos curativos**.

- **Terapia génica.**

Primera búsqueda: ("Anti-HIV Agents"[Mesh]) AND "Genetic Therapy"[Mesh]

Búsqueda más específica: (("HIV"[Mesh]) AND "Genetic Therapy"[Mesh]) AND "Receptors, CCR5"[Mesh]

- **“Shock and kill”**

("HIV Integrase Inhibitors"[Mesh]) AND "Virus Latency"[Mesh]

((("therapy" [Subheading]) AND "HIV"[Mesh]) AND "Disease Reservoirs"[Mesh]) AND "Virus Latency"[Mesh]



5. RESULTADOS

En el presente trabajo, el principal objetivo era obtener información sobre los avances en el tratamiento farmacológico de la infección VIH, que se ha clasificado en dos bloques bien diferenciados. El primer bloque recoge información sobre los avances en el tratamiento profiláctico de la infección por VIH-1 en mujeres, centrando la información en métodos profilácticos vaginales. El segundo bloque se centra en los avances del tratamiento curativo según los estudios realizados hasta el momento, subdividido en 3 bloques que utilizan distintas terapias, como “shock and kill”, terapia génica e implicación de alteraciones en la expresión del receptor CD20 de linfocitos T CD4 (Figura 6).



Figura 6: Diagrama de fases, estructura y planteamiento de los diferentes bloques de organización de la información del apartado de resultados.

5.1 Tratamientos profilácticos en mujeres.

5.1.1. Anillos vaginales

Como se ha mencionado anteriormente, cada año 1.7 millones de personas se contagian por el VIH, atribuyéndose un 66% a la región subsahariana de África. Cada día, se producen alrededor de 500 infecciones en niños menores de 15 años, mientras que aproximadamente 4400 infecciones diarias se producen entre personas adultas (43% mujeres, 33% jóvenes comprendidos entre los 15 y 24 años, y un 19% mujeres entre los 15-24 años).

El mayor contagio por VIH se produce mediante la vía de transmisión sexual. Por ello, se llevó a cabo un estudio multicéntrico europeo en el que se analizó la tasa de transmisión de VIH en 563 parejas. Las parejas estaban formadas por

personas de ambos sexos, estando uno de ellos infectado. El resultado indicó que la transmisión del hombre a la mujer es 1.9 veces mayor.¹⁰

Una medida estudiada es el uso de anillos intravaginales en mujeres, según las siglas en inglés “intra vaginal ring (IVR)”, que nos ofrecen de manera sencilla una profilaxis a la exposición, con el objetivo de evitar la infección en la mucosa vaginal, siendo los anillos y geles una fuente importante de estudio ya que, se adsorben pasando a vía sistémica y evitando el paso hepático.

En la década del 2000 se utilizaron geles “microbiocidas”, nombrados así por su esperada protección frente al VIH y a enfermedades de transmisión sexual. Estos geles in vitro mostraban cierta actividad anti-VIH, pero después de los ensayos clínicos con Nonoxinol-9 (N9) se observó que los participantes tenían una falta de adherencia y además se empeoraba la finalidad de protección frente a VIH, porque en comparación con el grupo placebo el N9 irritaba la mucosa, siendo una diana perfecta para el VIH.

Por ello, se busca una forma que ofrezca una completa adherencia por el paciente y que sean totalmente seguros, siendo un candidato perfecto el empleo de anillos vaginales. Éstos se insertan en la vagina ofreciendo una protección que puede durar semanas o meses. Están contruidos con materiales como:

- Silicona: nos aporta como ventaja el procesamiento a una baja temperatura, pero carece de rigidez mecánica.
- Poliuretano: distintos tipos de polímeros termoestables que generalmente se procesan a altas temperaturas.

Los primeros ensayos clínicos realizados fueron anillos vaginales compuestos con **Dapivirina (DPV)**. La DPV es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, que tiene actividad tanto frente a VIH como a otros patógenos. Se realizó un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Incluyó mujeres sanas, VIH negativas, sexualmente activas que se inscribieron en siete centros de investigación en Sudáfrica y Uganda. Se asignó a los participantes en una proporción de 2:1 para recibir el anillo vaginal de 25mg de DPV, dispersada en una matriz de silicona catalizada por platino, o un anillo

de placebo compatible (Figura 7). Cada 4 semanas las participantes retiraban el anillo usado y lo sustituían por uno nuevo¹⁰.



Figura 7: El anillo vaginal de DPV desarrollado por la Asociación Internacional para microbicidas.

El resultado de la utilización del anillo vaginal de DPV se asoció con un riesgo menor del 31% de adquisición de VIH-1 en comparación con un anillo de placebo entre mujeres con alto riesgo de infección por VIH. El análisis según el grupo de edad mostró una tasa 37% menor de adquisición de VIH-1 con el anillo de DPV que con el anillo placebo entre las mujeres mayores de 21 años, y una tasa 15% menor entre las de 21 años o menos.

Además, la búsqueda de la prevención del VIH pretende ir un paso más allá con la utilización de anillos que protejan frente a la infección de VIH y hagan frente a embarazos no deseados. Un ejemplo sería la combinación de **Tenofovir (TFV) + Levonorgestrel (LNG)** en un mismo anillo vaginal.

El LNG es el principio activo más utilizado en anillos vaginales anticonceptivos intrauterinos¹¹, nos proporciona una alta seguridad sin ser necesarios periodos de descanso, mientras que el TFV inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1, incorporándose a la cadena de ADN en replicación y provocando su terminación.

Contamos con el ensayo fase I de seguridad, farmacocinética, farmacodinámica sobre la aceptabilidad de TFV+LNG, llevado a cabo en el Centro de Investigación Clínica Intramural CONRAD en la Escuela de Medicina del Este de Virginia (EEUU)¹². Este primer estudio tuvo un diseño paralelo, aleatorizado, parcialmente ciego y controlado con placebo. Se analizó a un total de 86 mujeres, a las que se les pidió que no mantuvieran relaciones sexuales ni utilizaran tampones mientras llevaban colocado el anillo para evitar daños en la mucosa. Fueron un total de 51 mujeres las que completaron todas las visitas de estudio. Las 51 participantes estaban divididas en 3 grupos, 20 participantes fueron aleatorias a TFV/LNG IVR, y 21 a TFV IVR y 10 a placebo IVR. La eficacia anticonceptiva de un IVR de LNG se demostró previamente en dos grandes estudios clínicos de fase 3, inscribiendo a más de 2.700 mujeres¹¹.

Se mostró que los IVR eran bien tolerados y seguros, ya que no se encontraron diferencias en el grosor epitelial vaginal en ninguno de los 3 grupos. Antes de iniciar el estudio, un 68.36% de participantes tenían un moco cervical normal. Al acabar el estudio se obtuvo un 65% de participantes con moco cervical normal y 2% con moco cervical intermedio.

Los IVR liberan de manera controlada los dos tipos de medicamentos. Se consiguieron altas concentraciones locales que suponen una protección contra el VIH además de una eficacia anticonceptiva. No se encontró ninguna diferencia significativa en el grosor epitelial, el número de capas celulares o la densidad y el fenotipo de las células inmunitarias de las mucosas en todos los grupos de tratamiento después del uso de IVR.

En todos los ensayos comentados, se hicieron entrevistas posteriores a la utilización de los anillos vaginales y todas las mujeres coincidían en que es un método fácil de utilizar y nada molesto por lo que, lo utilizarían en un futuro y lo recomendarían.

5.1.2. Activación de linfocitos T

Gracias a un grupo reducido de mujeres de Nairobi que prestaban servicios sexuales, se pudo observar que tras años eran naturalmente resistentes al VIH. Se observó que estas mujeres poseían una mutación genética que proporcionaba una menor expresión de marcadores de activación de células T, como IL-6, IL-1, citoquinas y factor de necrosis tumoral (TNF)¹³, en comparación con individuos que sí son susceptibles. Este hecho hizo buscar la imitación de protección natural que poseían estas mujeres de manera farmacológica.

Como podemos observar en la figura 8, el virus del VIH-1 reconoce los receptores CD4 que se encuentran en la superficie de los linfocitos T. Con ese reconocimiento el VIH-1 provoca un cambio conformacional de sus glucoproteínas gp120 y gp41, que tienen la función de fijarse al receptor CCR5 o CXCR4 permitiendo así su anclaje y fusión con la célula. Este sería el canal de entrada del virus a nuestro organismo, permitiendo la distribución a ganglios y lugares remotos¹⁴.

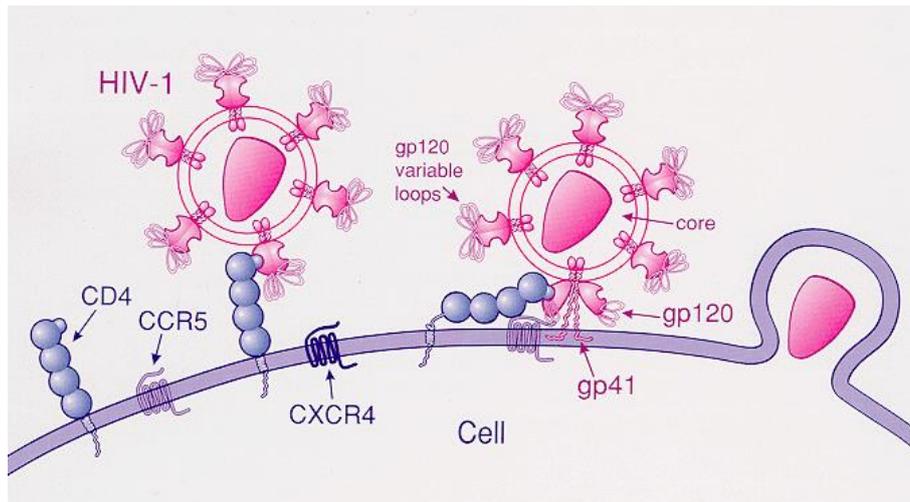


Figura 8. Entrada del VIH en una célula CD4 mediante el correceptor CCR5. US National Institutes of Health.

En recientes ensayos clínicos con conejos de la cepa New Zealand, se ha utilizado la **Hidroxiclороquina (HCQ)**. La HCQ posee acción antimalárica y acción inmunosupresora, gracias al incremento del pH de las vacuolas digestivas de los parásitos y de proporcionar una degradación lisosomal de la hemoglobina. Se ha demostrado la actividad directa contra VIH por provocar la inhibición de la glicosilación de la proteína gp120. Al inhibir la glicosilación da lugar a virones no infecciosos de VIH¹⁵. Se colocaron implantes con forma de "T" constituidos por una porción flexible de poliuretano permeable y otra porción no permeable al agua (incrustada en los brazos flexibles), tal y como se muestra en la figura 9.



Figura 9. Implante placebo en forma de T (izquierda), implante que contiene HCQ acuoso (centro) e implante cargado con HCQ semisólido (derecha).

Para el estudio los conejos fueron divididos en 5 grupos:

- Grupo 1 NAIVE; sin implante
- Grupo 2 PLACEBO; con implante placebo
- Grupo 3 HCQ ONLY; con implante que solo contiene HCQ
- Grupo 4 N9 ONLY; 1mL de Nonoxinol-9 (N9). Espermicida probado en varios ensayos clínicos con resultados negativos para la protección del VIH por la irritación provocada en la mucosa vaginal.
- Grupo 5 N9+HCQ; 1mL de Nonoxinol-9 (N9) + HCQ

Según la comparación del grupo 5 formado por N9+HCQ con el resto de grupos, éste producía una irritación causada por el N9 (lo que debería provocar un aumento de las células inflamatorias por la irritación provocada en la mucosa), pero la HCQ ejercía el efecto protector deseado, disminuyendo la cantidad de IL-1, IL-8 y MIP-3 (proteína inflamatoria perteneciente a la familia de las quimiocinas, expresión marcada por mediadores de la inflamación) en todo el tracto vaginal. Al compararlo con el grupo 4, sometidos a N9, provocó también irritaciones en la mucosa dando lugar a inflamación y a una mayor expresión de células inflamatorias y linfocitos T CD4 (Figura 10).

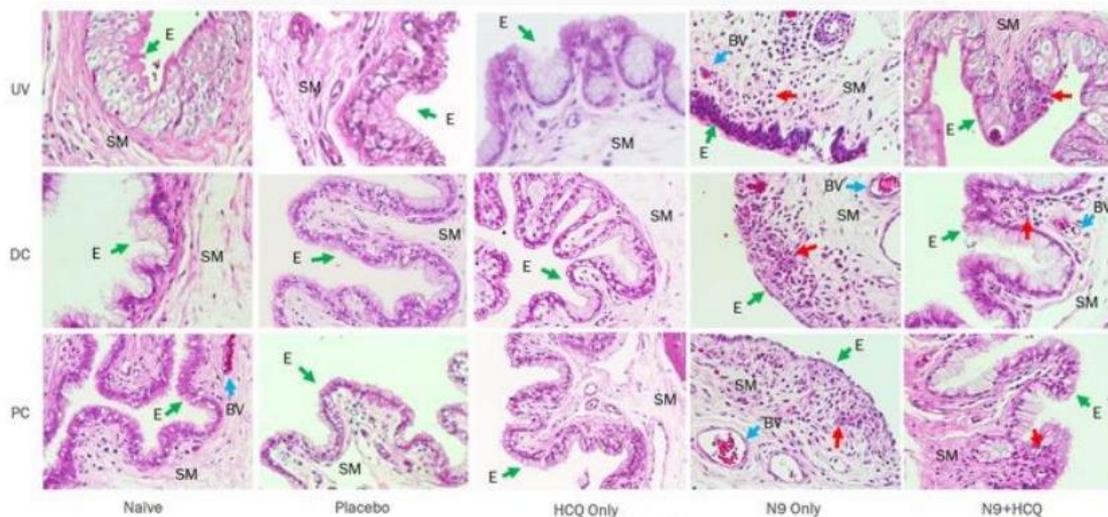


Figura 10: Morfología del epitelio vaginal del conejo después de la utilización de N9. Porciones de la vagina del conejo (UV,DC,PC). Flecha verde indica el epitelio, flecha roja indica la infiltración de linfocitos en la submucosa, flecha azul indica la formación de vasos en el estroma. Las fotos fueron tomadas bajo aumento de 400X. E, epitelio; SM, submucosa; Bv, vaso sanguíneo

Por ello, finalmente podemos afirmar que se ha logrado un estado “quiescente inmune” pudiendo desarrollar un potencial candidato a fármaco para mantener niveles bajos de activación inmune siendo una estrategia para prevenir la infección por VIH.

5.2 Tratamientos curativos.

Muchas son las estrategias llevadas a cabo para tratar de conseguir eliminar por completo el VIH que se encuentra en los reservorios del organismo. Las actuales terapias con fármacos antirretrovirales suprimen la replicación del VIH haciéndolo indetectable e intrasmisible, ahora bien, cuando se suspende el tratamiento el virus reaparece de forma rápida a las dos semanas¹⁶. En este sentido, se han probado diversos enfoques, pero no se ha encontrado ninguno lo suficientemente eficaz que permita eliminar la terapia antirretroviral sin consecuencias adversas para la salud.

Los esfuerzos actuales se centran en la búsqueda de la inhibición de la entrada del VIH a nuestras células, y la búsqueda de marcadores específicos que identifiquen y activen los reservorios latentes de VIH. Estos reservorios cargados con el virus potencialmente patógeno están formados principalmente por linfocitos T CD4+, además de macrófagos y monocitos. El organismo debe ser capaz de identificarlos, pero el virus cuenta con estrategias como la mínima expresión de genes o proteínas para no ser reconocido por nuestro sistema inmune.

5.2.2. Terapia génica

Los científicos se ven estimulados por el caso de un paciente que ha conseguido la cura permanente del VIH. Es el caso del conocido “paciente de Berlín” en el año 2009. Este paciente VIH positivo fue sometido a un trasplante de médula ósea con el fin de tratar su leucemia mieloide aguda. El donante de médula poseía una mutación en el gen CCR5 (véase la figura 8) que impide la replicación del VIH al inhibir la entrada del virus a las células. Sin embargo, la frecuencia de individuos portadores de esta mutación es muy limitada, sólo de un 1%. Esto significa que las probabilidades de identificar un donante son extremadamente bajas¹⁷. Es por ello que se recurre a la terapia génica para imitar esta mutación.

La terapia génica consiste en una técnica que trabaja con ácidos nucleicos recombinantes. Éstos se insertan en las células diana del paciente, con el objetivo de suplir deficiencias. En primera instancia fue utilizada para tratar alteraciones genéticas que provocaban determinadas patologías, pero actualmente es uno de los métodos más revolucionarios ya que contamos con la posibilidad de modificar la expresión de material genético con gran versatilidad¹⁸, pudiendo en este caso alterar células diana que son susceptibles a la infección del VIH para que dejen de serlo.

Una de las estrategias utilizadas ha sido la incorporación de **nucleasas de dedo de zinc**, según su nombre en inglés “zinc finger nucleases” (**ZFN**). Son endonucleasas artificiales que pueden ser modificadas para reconocer una secuencia específica del ADN de un genoma completo. Nos permite eliminar o reducir específicamente la expresión de genes de interés, como es el caso del CCR5 mencionado anteriormente para la eliminación del virus en el caso del paciente de Berlín¹⁹.

En el siguiente estudio se evalúa la seguridad y el perfil de efectos secundarios de una dosis de células autólogas enriquecidas en CD4, modificando la expresión de CCR5 por ZFN¹⁹. El estudio contaba con 12 pacientes VIH positivos con terapia antirretroviral. Los pacientes fueron divididos en dos grupos. Cohorte 1 con un recuento $>450/\text{mm}^3$ de células T CD4 y cohorte 2, con un recuento de $200\text{-}500/\text{mm}^3$ de células T CD4. Todos fueron sometidos a una infusión de células T autólogas enriquecidas con CD4 y modificadas para el CCR5 por ZFN. Ningún paciente tuvo efectos secundarios relacionados con la infusión y los resultados del recuento de linfocitos a la semana de la infusión fueron significativamente mayores. Sin embargo, no se obtuvieron los resultados esperados ya que las células T CD4 modificadas fueron disminuyendo considerablemente con una vida media de 42 semanas.

Los pacientes de la cohorte 1 fueron sometidos a una interrupción del tratamiento antirretroviral en la cuarta semana, considerando que la carga viral continuaría por debajo del límite de detección, pero en 4 de los 6 pacientes la carga viral se hizo detectable en la segunda semana sin tratamiento antirretroviral, llegando al máximo de carga viral en la octava semana.

5.2.1. Terapia “shock and kill”

Como se ha mencionado anteriormente, no hay ningún fármaco capaz de eliminar por completo los reservorios formados mayoritariamente por linfocitos T CD4. Una estrategia que se ha propuesto es la llamada **"shock and kill"**. Como su nombre indica consiste en “conmocionar y matar”²⁰ mediante la utilización de agentes reactivadores de latencia.

- Primero, debemos reactivar la transcripción del VIH de los reservorios gracias a los agentes reactivadores de latencia (Figura 11, número 1).
- Segundo, la reactivación provoca la salida del virus al exterior de la célula (Figura 11, número 2).
- Tercero, nuestro sistema inmunitario debe ser capaz de reconocer las células donde ha estado albergado el virus y destruirlas (Figura 11, número 3).
- Cuarto, evitar la entrada del virus a células sanas mediante la terapia antirretroviral (Figura 11, número 4).

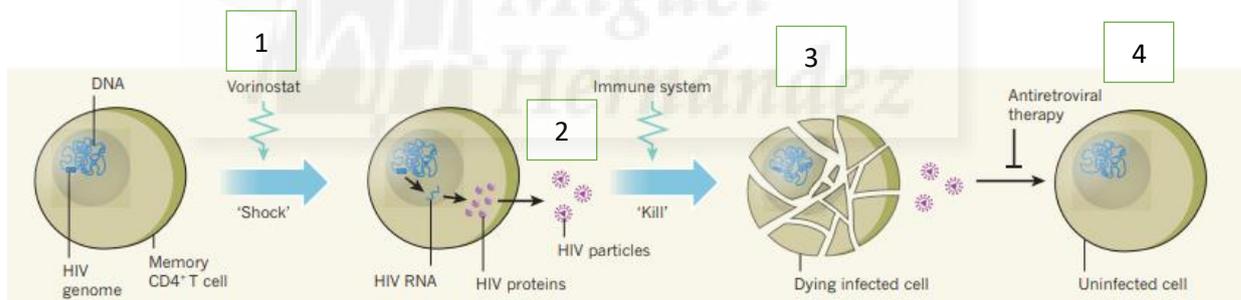


Figura 11: ejemplo de terapia “shock and kill” con la utilización del fármaco Vorinostat donde se reconoce la célula infectada, se consigue su destrucción y mediante la terapia antirretroviral inhibimos la entrada a células sanas.

Para poder actuar en el reservorio latente del virus primero contamos con varios agentes reactivadores de latencia probados in vitro, que varían en la intensidad con la que son capaces de reactivar el virus de los reservorios (Tabla 6).

Fármacos	Mecanismo de acción	Intensidad
<i>Agentes inductores de NF-κB</i>		
Anti-CD3/CD28	Activación del receptor de células T	++++
TNF alfa	Activación del receptor TNF	++
Prostatin, PMA/ionomycin, bryostatín-1, Picolog	Activación de la proteína C quinasa	+++
<i>Inhibidores de HDAC</i>		
Vorinostat	Acetilación de proteínas no histonas e histonas -HDAC clase 1, 3, 4 y 6 y frenadores del ciclo celular: bajan Myc y suben p21. -Especies reactivas de oxígeno: suben apoptosis -Angiogénesis: HIF alfa, VEGF baja -Inmunidad innata, bajas citoquinas proinflamatorias, STAT 5 hiperacetilación	++
Romidepsin (FK228)	Inhibidor de HDAC 1, 2, 4 y 6	+++
Panobinostat, givinostat y belinostat	Disminución de potencia: LBH589, ITF2357, PXD101, SAHA,VPA	+++
Inhibidores Sirtuin	Acetilación de las proteínas no histonas: Tat HIV, RelA p65, p53 y FOXO 3 ²	No probado
<i>Inhibidores HMT</i>		
BIX-01294	Inhibidor de G9a (H3K9me2)	++
Chaetocin	Inhibidor de SUV39H (H3K9me3)	++
<i>Moléculas de diferenciación celular y proapoptóticas</i>		
Nutlin	-Bloquea MDM2 -Transcripción de p53, activación de la caspasa	No probado
Disulfiram, aphidicolin	Aumento del estrés oxidativo y apoptosis	++
HMBA, dactinomycin, aclarubicin y cytarabine	P-TEF-b liberado asociado con RNAP II que permite elongación transcripcional	+
<i>Moduladores inmunes</i>		
Anti-PD1, CTLA-4, Anticuerpo monoclonal TIM-3	Bloqueo de los receptores de regulación negativa	Anti-PD1 (ACTG 5301)
Anticuerpo monoclonal anti-PD1 e interleucina 15	STAT5, señalización PI3k, diferenciación de los LTCD4 efectores memoria	No probado
Vacuna terapéutica de LTCD4 y raltegravir	Reactivación del virus en células CD4 antígeno-específico latentemente infectadas y limitan la extensión del reservorio viral	No probado
<i>Combinaciones sinérgicas</i>		
Vorinostat y chateocin, Vorinostat y prostatin	Inhibidor de HMT e inhibidor de HDAC	+++
Inhibidor de HDAC y anti-PD1	Inductor de NF-Kb e inhibidor de HDAC	Estudios preclínicos
Anticuerpo monoclonal anti-PD1 e interleucina 15, raltegravir y peptidomimético	Inhibidor de HDAC y anti-PD-1 Diferenciación de las células CD4 efectoras de memoria Inhibidor de la integrasa LEDGF/p75	No probado

Tabla 6; Agentes reactivadores de la latencia, mecanismo de acción e intensidad reactivadora. ACTG: AIDS Clinical Trial Groups; CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico; HDAC: histona desacetilasa; HIF: factor inducible por hipoxia; HMBA: hexametilbiacetamida; HMT: histona metiltransferasas; LTCD4: linfocitos T CD4; MDM2: doble minuto murino 2; PD1: factor de muerte programada 1; RNAP II: polimerasa 2 de ARN; STAT: traductor de señal y activador de la transcripción; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. Imagen extraída de, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Uno de los problemas encontrados tras los ensayos realizados in vitro es que se había asumido que tras la activación del virus se produciría la apoptosis de la célula infectada, pero no ocurrió así en los linfocitos T CD4 infectados²¹.

5.2.3. Expresión de CD20

El pasado 16 de agosto de 2019 se publicó un artículo dónde científicos españoles identificaban alteraciones en la expresión de un receptor presente en las células infectadas por el VIH²². El receptor de membrana se le conoce como CD20 y se expresa en las células T CD4+.

Para conocer la cantidad de células T CD4+ que expresan CD20+ se recogieron muestras de distintos tejidos. Aunque el número de pacientes era variable en cada ensayo siempre se utilizaban:

- Muestras de pacientes con VIH sometidos a terapia antirretroviral, con carga vírica inferior a 50 copias/mL.
- Muestras de pacientes con VIH sometidos a terapia antirretroviral con 119.000 copias/mL
- Donantes control, no infectados.

Gracias a distintas técnicas se han observado que los pacientes infectados con VIH expresaban de manera significativa más cantidad del receptor CD20+ en células T CD4+, que éstas están enriquecidas en ARN de VIH intracelular, y que se encuentran células infectadas en los ganglios linfáticos humanos. Por último, en un ensayo *ex vivo* se contagió a los individuos sanos con el virus VIH y se observó una correlación directa de células productivas infectadas y células que expresan CD20+.

Por ello, un candidato perfecto es el fármaco **Rituximab (RTX)**, que pertenece al grupo de antineoplásicos. Se une específicamente al antígeno CD20+ de los linfocitos B, induciendo muerte celular mediante apoptosis. Sus indicaciones terapéuticas son linfoma no-Hodgkin, leucemia linfática crónica o artritis reumatoide, entre otras²³.

En un ensayo *ex vivo* se adicionó RTX a células infectadas por VIH con mayor expresión de CD20+, y se consiguió la eliminación de las células infectadas por el VIH, reduciendo la infección en un 38,6% en el día 3 (Figura 12).

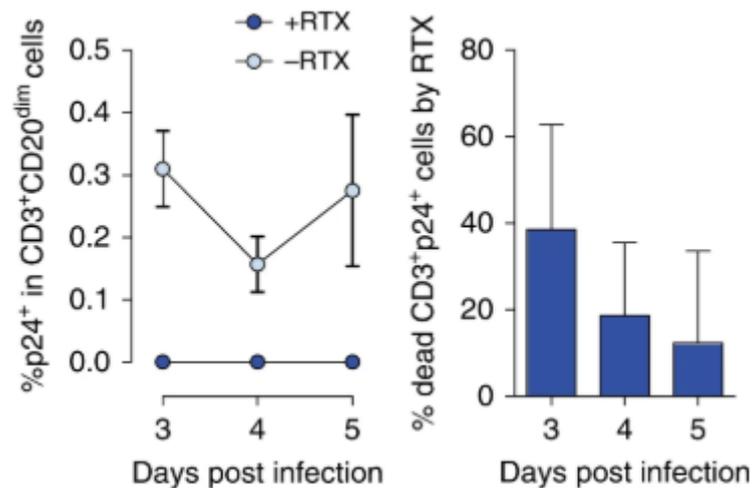


Figura 12: imagen izquierda se presenta el porcentaje de células T infectadas. Células T con RTX (azul oscuro) o sin RTX (azul claro). Imagen derecha porcentaje de células infectadas muertas inducidas por RTX se muestra en el panel derecho, que representa la diferencia en la proporción de células infectadas entre las células tratadas con RTX y las células no tratadas con RTX. Imagen extraída de Nature Communications. Número de artículo: 3705²² (2019)

El único ensayo que se ha realizado in vivo para evaluar el efecto de RTX en las células que expresan CD20 ha sido gracias a 3 muestras de pacientes con terapia antirretroviral que tomaron RTX por razones no malignas. Los datos recogidos in vitro fueron una disminución del 80% de las células T CD4+ que expresaban CD20+ en los 3 pacientes.

Por otro lado, se utilizaron 7 muestras de pacientes con TAR, para conseguir la reactivación del virus de los reservorios. En las 7 muestras se consiguió la reactivación gracias a agentes de reversión de latencia (LRA), y al someterlos a RTX se provocó una reducción media del ARN del VIH del 64%.

Ahora bien, la combinación de los LRA nos permitió la activación de los reservorios latentes de VIH, llegados a este punto observamos las limitaciones con las que nos encontramos ya que, la búsqueda de nuevos marcadores nos abre puertas a conocer más sobre este virus y de ofrecer la posibilidad de combinar distintas terapias para poder atacarlo y combatirlo a expensas de realizar más ensayos satisfactorios para la completa erradicación.

6. DISCUSIÓN

A pesar de las distintas técnicas utilizadas y de los numerosos estudios realizados para la erradicación del VIH, todavía estamos muy lejos de conseguir ese objetivo.

Hay abiertos numerosos y diversos frentes de actuación empezando por la profilaxis, pasando por los tratamientos que reducen la CVP (el virus es indetectable e intransmisible) y que mejoran la calidad de vida del paciente, y acabando en los avances para la eliminación del VIH.

Cabe resaltar que las técnicas utilizadas para la prevención de la infección del VIH mediante la utilización de anillos vaginales nos ofrecen ventajas tales como la sencillez de aplicación, la prolongada duración (semanas o meses), y al no ser visibles se elimina la barrera de estigmatización social de la mujer en países subdesarrollados, además de prevenir embarazos no deseados y aumentar la adherencia.

El estudio realizado con LNG+TNF pretende conseguir la disminución de contagios de VIH en mujeres, pero necesitamos ensayos que confirmen esta teoría ya que actualmente en el ensayo solo ofrecía parámetros de seguridad en cuanto a la liberación y absorción con el inconveniente de que las mujeres debían abstenerse a mantener relaciones sexuales para evitar posibles complicaciones en cuanto a irritaciones en la mucosa vaginal.

Debido a la innovación de todas las técnicas utilizadas se dispone de muy pocos estudios clínicos, lo que supone llevar a cabo estudios preclínicos con animales, donde uno de ellos demostró que la utilización de un dispositivo en forma de "T" con HCQ+N9 obtuvo resultados satisfactorios al conseguir la disminución de la activación de los linfocitos T y células inflamatorias en conejos con irritación en la mucosa vaginal provocada por el N9. Resulta alentador conocer los resultados positivos de HCQ a pesar de la irritación en la mucosa, ya que si extrapolamos este ensayo a mujeres, en situaciones cotidianas como la utilización de tampones o mantener relaciones sexuales, entre otras, pueden provocar esas pequeñas irritaciones.

Por otro lado, contamos con un gran avance en distintos métodos curativos, pero los resultados obtenidos nos demuestran que queda un largo camino para conseguir la erradicación del VIH. Ahora bien, estos métodos nos permiten conocer nuevos enfoques de actuación, como puede ser la combinación de dos o más terapias para así suplir las carencias de cada una de ellas.

En el caso de la terapia génica, aunque se obtuvieron resultados satisfactorios con la modificación de linfocitos T CD4 en el receptor CCR5, el recuento linfocitario sufría una disminución de manera continua hasta un máximo de 42 semanas, y al interrumpir la terapia antirretroviral el virus se manifestaba a las pocas semanas.

Por otro lado, los distintos agentes reactivadores de latencia son capaces de activar el virus, pero suponen la limitación de que nuestro sistema inmunitario no reconoce la célula infectada y no provoca su apoptosis. Al igual que en el caso de la expresión del marcador CD20, los resultados obtenidos con RTX suponen una eliminación del 80% del virus en tan solo tres muestras *in vitro*. Del mismo modo, el marcador CD20+ es expresado en células reactivadas por agentes reactivadores de latencia. Se ha podido observar en el estudio *in vitro* que mayoritariamente las células reactivadas eran las que expresaban el marcador CD20+, pero también lo expresan, aunque en menor medida, células sanas. Por lo tanto, el fármaco RTX no tiene selectividad y hoy por hoy no se conoce si esa combinación puede llegar a ser tóxica para los pacientes.

De forma conjunta, la información recopilada en este trabajo claramente demuestra que se necesitan muchos más esfuerzos para conseguir desarrollar estrategias profilácticas o curativas para la infección del VIH.

7. CONCLUSIONES

- En la actualidad no existe ningún fármaco o terapia capaz de eliminar por completo el VIH del organismo.
- Los anillos vaginales utilizados como métodos profilácticos ofrecen buenos resultados de seguridad, farmacocinética y farmacodinámica.
- La reducción de la activación de los linfocitos T y células proinflamatorias en la zona vaginal está relacionada con un menor riesgo de contagio por el VIH.
- La terapia génica supone un avance para reemplazar células diana que son susceptibles a la infección por VIH, aunque se debe considerar combinar terapias inmunológicas para potenciar los resultados.
- Los agentes activadores de latencia ofrecen la reactivación de las células latentes del reservorio, pero nuestro sistema inmunológico no es capaz de reconocer las células donde ha estado albergado el virus.
- Gracias a agentes activadores de latencia del VIH se ha podido observar que se localiza en reservorios celulares que expresan el marcador CD20, siendo posible atacarlas mediante el fármaco RTX.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coordinadora de Asociaciones de VIH y sida de la Comunidad Valenciana. Calcsicova. Disponible en: www.calcsicova.org (Apartado de historia del VIH y SIDA)
2. Informe de epidemiología de ONUSIDA. (2017). Disponible en: <https://www.unaids.org/es>
3. Coordinadora de Asociaciones de VIH y sida de la Comunidad Valenciana (Apartado de replicación y transmisión). Disponible en: www.calcsicova.org
4. Rosa A, Hernandez N, Guadalupe P, Nájara I, Guzman C, Castañeda F. Características estructurales y funcionales del Virus de la Inmunodeficiencia Humana. (2013) Google scholar. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2013/ei134f.pdf>
5. CESIDA. Colaboradora Estatal de VIH y SIDA. Disponible en: www.infosida.es
6. Documento de consenso de GeSIDA/plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wpcontent/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf
7. Fármacos antivíricos II: antirretrovirales Sechevarría y A. Mediavilla. Libro de farmacología J. Flórez J.A. Armijo, A Mediavilla.
8. Coordinadora de Asociaciones de VIH y sida de la Comunidad Valenciana. Calcsicova. Disponible en: www.calcsicova.org (Apartado de tratamiento)
9. E. González García, M. L. García-Alcalde, Fernández, B. de la Fuente García, M. T. Campoamor Serrano, J. Morís de la Tassa. Morbilidad hospitalaria en pacientes con infección por VIH, I. M. Arias Miranda, M.
10. N Engl J Med. Uso de un anillo vaginal que contiene Dapivirina para la prevención del VIH-1 en mujeres. 2016 dic; 375 (22): 2121–2132. doi: 10.1056 / NEJMoa1506110 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993693/>
11. Koetsawang S, Ji G, Krishna U, Cuadros A, Dhall GI, Wyss R, et al. Microdose intravaginal levonorgestrel contraception: a multicentre clinical trial. I. Contraceptive efficacy and side effects. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Contraception. 1990; 41[2]:105–24. PMID: 2107054
12. Ensayo aleatorizado, controlado con placebo, fase I de seguridad, farmacocinética, farmacodinámica y aceptabilidad de tenofovir y tenofovir más anillos vaginales de levonorgestrel en mujeres. (2018). Artículo. Pubmed.
13. Alfredo Santana¹, Casimira Domínguez², Angelines Lemes³, Teresa Molero³, Eduardo Salido¹. Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Google Scholar.
14. Lajoie, J., Mwangi, L. y Fowke, KR (2017). Prevención de la infección por VIH sin atacar al virus: cómo reducir las células objetivo de VIH en el tracto genital es un nuevo enfoque para la prevención del VIH. Investigación y terapia del SIDA, 14 (1). doi: 10.1186 / s12981-017-0166-7
15. Chen Y, Traore YL, Yang S, Laioie J, Fowke KR, Rickey DW et al. El implante que administra hidroxyclorequina atenúa la activación e inflamación de los linfocitos T vaginales. 10 de mayo de 2018; 277: 102-113. doi: 10.1016 / j.jco rel.2018.03.010. Epub.

16. Jessica Mouzo Quintáns. Segundo paciente sin rastro de VIH tras un trasplante de células madre. 5 marzo 2019 CET. Barcelona
17. Chun, T.-W., Moir, S. y Fauci, Los reservorios del VIH como obstáculos y oportunidades para una cura del VIH. (2015), *Nature Immunology*, 16 (6), 584–589. doi: 10.1038 / ni.3152
18. Salomé R, González ML, Terapia génica. Perspectivas y consideraciones éticas en relación con su aplicación. Google scholar, 2008
19. Dr. Pablo Tebas, David Stein, MD, Winson W. Tang, MD, Ian Frank. Edición genética de *CCR5* en células T CD4 autólogas de personas infectadas con VIH. (2014) Artículo. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1300662>
20. Deeks, SG (2012). Chocar y matar. *Nature*, 487 (7408), 439-440.
21. Rodríguez-Muñoz, J., & Moreno, S. (2018). Estrategias de curación de la infección por VIH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.doi:10.1010 doi: 10.1038 / 487439a
22. Serra C, GrauJ, Luque L, Astorga A, Navarro J, Gallego J, et al. La expresión de CD20 después de la reactivación viral hace que las células del reservorio del VIH sean susceptibles al Rituximab. Artículo. Agosto 2019. doi: [10.1038 / s41467-019-11556-4](https://doi.org/10.1038/s41467-019-11556-4)
23. Vademecum. Farmacología Rituximab. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-rituximab-l01xc02>

