

La opinión del experto

Pasado y futuro de la infección por VIH. Un documento basado en la opinión de expertos

Bouza, E.^{1*}, Arribas, J.R.^{2*}, Alejos, B.³, Bernardino, J.I.⁴, Coiras, M.T.⁵, Coll, P.⁶, Del Romero, J.⁷, Fuster, M.J.⁸, Górgolas, M.⁹, Gutiérrez, A.¹⁰, Gracia, D.¹¹, Hernando, V.¹², Martínez-Picado, J.¹³, Martínez Sesmero, J.M.¹⁴, Martínez, E.¹⁵, Moreno, S.¹⁶, Mothe, B.¹⁷, Navarro, M.L.¹⁸, Podzamczar, D.¹⁹, Pulido, F.²⁰, Ramos, J.T.²¹, Ruiz Mateos, E.²², Suárez García, I.²³, Palomo, E.²⁴

*Ambos, primeros autores

- 1.- Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, y CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CB06/06/0058), Madrid.
- 2.- Director de Investigación de VIH y enfermedades Infecciosas del Hospital La Paz. Madrid. Profesor Asociado de la Universidad Autónoma de Madrid.
- 3.- Investigador doctor en el Instituto de Salud Carlos III.
- 4.- Unidad VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz.
- 5.- Unidad de Inmunopatología del Sida. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
- 6.- IrsiCaixa-Institut de Recerca de la Sida. Unidad de VIH. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. BCN Checkpoint. Barcelona.
- 7.- Director del Centro Sanitario Sandoval. IdISSC. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
- 8.- Directora ejecutiva de la Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida (SEISIDA) y Profesora de la UNED.
- 9.- Jefe Asociado de Enfermedades Infecciosas. Fundación Jiménez Díaz.
- 10.- Responsable de Contenidos de Salud de RTVM y vicepresidente 1º de la Asociación Nacional de Informadores de la Salud ANIS.
- 11.- Presidente de la Fundación de Ciencias de la Salud.

- 12.- **Centro Nacional de Epidemiología-Instituto de Salud Carlos III. Madrid.**
- 13.- **Profesor de Investigación del Instituto Catalán de Investigación y Estudios Avanzados (ICREA) en IrsiCaixa y Profesor Asociado de la Universidad de Vic (UVic).**
- 14.- **Jefe del Servicio de Farmacia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.**
- 15.- **Consultor Senior, Servicio de Infecciones, Hospital Clínic, Barcelona.**
- 16.- **Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá (UAH), Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, y Red de Investigación en SIDA, Madrid.**
- 17.- **IrsiCaixa - Institut de Recerca de la Sida, Servicio Enfermedades Infecciosas, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.**
- 18.- **Grupo Infecciones en población pediátrica. Sección Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.**
- 19.- **Unidad de VIH e ITS, Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.**
- 20.- **Médico Adjunto de la Unidad VIH del Hospital Universitario 12 de octubre, imas12, Madrid. Profesor asociado de la Universidad Complutense de Madrid.**
- 21.- **Jefe del Servicio de Pediatría, Profesor Titular de Pediatría UCM. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.**
- 22.- **Unidad Clínica Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Virgen del Rocío / Instituto de Biomedicina de Sevilla.**
- 23.- **Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid. Universidad Europea, Madrid.**
- 24.- **Doctor en Farmacia. Director Fundación de Ciencias de la Salud. Madrid.**

Introducción

La epidemia de SIDA cumple, en este momento, 40 años de historia. Se trata, a la vez, de una de las mayores tragedias de la humanidad y al mismo tiempo de uno de sus mayores éxitos de desarrollo científico y de investigación. Lo conseguido era inimaginable hace 4 décadas: convertir una enfermedad que inmunodeprime profundamente, en una infección crónica donde un virus latente permite, bajo una medicación muy tolerable, un estado casi próximo a la normalidad. El esfuerzo de investigación realizado ha sido gigantesco, pero los resultados son extraordinarios.

Frente al haber anterior, hay que poner en el debe, la no erradicación de la enfermedad, el fracaso en producir una vacuna y los problemas de injusticia social que todavía persisten alrededor de la infección por VIH.

Parece, por tanto, oportuno, realizar un proceso de reflexión sobre dónde estamos tras estas casi cuatro décadas y dónde queremos estar en un futuro no lejano. Esta reflexión solo puede ser completa si se realiza desde una panorámica multidisciplinar que incluya puntos de vista de los distintos actores del problema.

Por esta razón, la Fundación de Ciencias de la Salud convocó a un amplio grupo de personas de distintos perfiles para tratar de dar respuestas a una serie de preguntas

que la sociedad se formula sobre el pasado y el futuro de la infección por VIH. Las preguntas formuladas, consideradas pertinentes por el grupo, fueron asignadas a sendos ponentes que expusieron su punto de vista y sus datos para el debate.

Pasamos ahora a exponer las preguntas, los fundamentos que sustentan la respuesta y las conclusiones de cada punto.

Próximos a cumplirse los 40 años del comienzo de la epidemia VIH, ¿qué grandes hitos históricos resaltarías?

D. Daniel Podzamczar

Probablemente hay muchos hitos en la historia de la infección por el VIH desde su descubrimiento, pero yo destacaría los 12 siguientes:

1. El 5 de junio de **1981**, los CDC dan la alerta sobre la aparición de 5 casos de **neumonía por *Pneumocystis carinii*** (actualmente *P. jiroveci*) en varones homosexuales previamente sanos, asociada a enfermedad o infección por CMV y sugiriendo que se debería a una inmunodeficiencia cuya causa no era conocida aún [1-4].
2. En **1984**, investigadores franceses por un lado e investigadores de EE.UU. por otro –con polémica sobre la paternidad de los hallazgos- aíslan un virus que denominan **HTLVIII (EE.UU.) o LAV (Francia)**, posteriormente unificado como VIH, como causante del denominado síndrome de inmunodeficiencia adquirida (**SIDA**). Ese histórico hallazgo permitió meses más tarde poder detectar la presencia de anticuerpos frente al virus mediante **pruebas serológicas** que se extendieron inmediatamente para el diagnóstico de infección por el VIH en gente que había contraído el virus. [5-11][12, 13].
3. En los **años 80**, el conocimiento de qué **personalidades famosas** del mundo del arte y el deporte (Rock Hudson, Freddy Mercury, Magic Johnson etc.) se habían contagiado del VIH fue importante para llamar la atención sobre una pandemia creciente y demostrar que no afectaba solo a grupos marginales de la sociedad [14].
4. En **1987** se comercializó en España el primer fármaco antirretroviral, **AZT** (azidotimidina o zidovudina), con capacidad de inhibir la replicación del VIH de forma parcial y transitoria, demostrando en un ensayo clínico randomizado, a doble ciego, que los pacientes que recibían dicho tratamiento tenían una supervivencia significativamente mayor (aunque la diferencia era de meses). El AZT tenía, además, una considerable toxicidad, pero fue el primer paso terapéutico en la lucha frente al VIH [14, 15].
5. En **1994**, el estudio 076 fue el primero en demostrar que un Tratamiento Antirretroviral (TAR) efectivo era capaz de **prevenir la transmisión vertical del VIH, en mujeres embarazadas**. Este ensayo clínico randomizado, doble ciego, mostró una reducción de un 76% de infección en los recién nacidos de mujeres que tomaron AZT frente a placebo durante el embarazo. [16]
6. En **1996**, coincidiendo con la Conferencia Internacional de SIDA organizada en Vancouver, se demostró que una pauta de **TAR con tres fármacos** -2 análogos de nucleósido y un inhibidor de proteasa- era capaz de inhibir la replicación del

- VIH de forma persistente y recuperar al menos de forma parcial la inmunidad evaluada a través del recuento de linfocitos CD4 y del cociente CD4/CD8 [17].
7. Ese mismo año pudimos empezar a evaluar en los laboratorios de nuestros hospitales la respuesta al TAR mediante la determinación de la **carga viral plasmática**, lo que permitía en pocas semanas saber si el tratamiento estaba siendo eficaz o no [18]. **En 2005** se mostraron las primeras evidencias científicas de la **eficacia preventiva del TAR supresivo sobre la transmisión sexual del VIH** en parejas heterosexuales serodiscordantes.[19]
 8. En **2007** se comercializó en España la primera pauta de TAR triple (TDF/FTC/EFV) en un **sólo comprimido a administrar una vez al día** [20]. Fue el inicio de una etapa que se siguió de la comercialización en la década siguiente de varias formulaciones de una pastilla al día con fármacos eficaces, muy bien tolerados y fáciles de tomar, algunas de ellas basadas en un **inhibidor de la integrasa de elevada barrera genética**, fármacos considerados actualmente como preferentes para el inicio del TAR [21]. Todo ello ha contribuido de forma importante a transformar la infección por el VIH en una **enfermedad crónica** con una supervivencia parecida a la población general en pacientes que inician TAR de forma temprana en el curso de la infección- y con una excelente calidad de vida. Próximamente se comercializará el primer **TAR de larga duración** con un INI –cabotegravir- y un INNTI-rilpivirina- que permitirá a los pacientes que se considere buenos candidatos, a recibir **inyecciones intramusculares** cada 2 meses en lugar de tomar pastillas diarias, lo que puede tener beneficios sobre la adherencia, calidad de vida y estigma de las personas infectadas por el VIH [22].
 9. En **2009** se dan a conocer los primeros datos del denominado “**paciente de Berlín**”, el primer adulto infectado por el VIH en el que se asume que se ha hecho desaparecer el virus -y por lo tanto se habla de **curación-**, tras un trasplante de médula ósea para tratamiento de una leucemia refractaria al tratamiento de quimioterapia y radioterapia. Dicho trasplante se hizo a partir de un **donante con la mutación delta 32 del correceptor CCR5** de células CD4, que se sabe hace tiempo que confiere inmunidad de dichas células frente al VIH, que es incapaz de infectarlas [23].
 10. En **2011**, el estudio HPTN052 demostró que el inicio del TAR precoz en parejas serodiscordantes disminuía la transmisión del VIH en un 96%. Estos datos fueron claves para que se extendiera la recomendación de inicio precoz del TAR independientemente del recuento de CD4 [24].
 11. En **2012** la FDA aprobó la profilaxis pre-exposición (**PrEP**), la administración de una pauta de TDF/FTC de forma diaria a pacientes en riesgo elevado de infectarse por el VIH a través de prácticas sexuales. Dicha aprobación se basaba en varios ensayos clínicos internacionales de miles de participantes –hombres que tienen sexo con hombres, mujeres y hombres heterosexuales– que demostraron que dicho tratamiento conseguía reducir en un 40-86% de casos según los estudios, la proporción de personas que contraían la infección por vía sexual, siempre y cuando la adherencia fuera aceptable. Los beneficios preventivos de la PrEP que se ha mostrado coste-efectiva, se vieron en los siguientes años en la disminución importante de la incidencia de nuevos casos de infección por el VIH en las ciudades o países en los que se autorizó su uso

[25]. En noviembre del 2019 la PrEP fue aprobada e incluida en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud.

En 2016 y en 2019 se publican los datos de los estudios PARTNER 1 y 2 en los que se demuestra la **ausencia de transmisión sexual** del VIH por vía sexual a partir de personas infectadas en TAR y con cargas virales indetectables en plasma. Sin duda estos importantes datos (que se resumen en la expresión I=I (indetectable=intransmisible; en inglés U=U, undetectable=untransmittable) pueden contribuir a disminuir el estigma y problemas psicológicos asociados a la infección por el VIH [25-27].

Conclusión

Tras 40 años, la infección por el VIH ha pasado de ser una enfermedad mortal, en la inmensa mayoría de casos, a una infección crónica, con una excelente calidad de vida en las personas que toman tratamiento antirretroviral (TAR). Nuevas medidas de prevención, la eficacia del TAR actual y la ausencia de transmisión en las personas con supresión virológica, contribuirán a disminuir la incidencia de la infección, así como su estigma social, en espera de la curación.

¿Cuál es la evolución actual de la epidemia en cifras?

D^a Belén Alejos

Según el último informe presentado por ONUSIDA, en 2018, 37,9 millones de personas vivían con infección VIH en el mundo. El 79% de las personas que vivían con el VIH conocía su estado serológico con respecto al VIH (es decir, alrededor de 8,1 millones de personas no sabían que estaban viviendo con el VIH). Respecto al acceso a tratamiento antirretroviral, 23,3 millones de personas tuvieron acceso a la terapia antirretroviral, lo que supone un aumento en comparación con los 7,7 millones de 2010. Consecuentemente, se ha observado un descenso constante desde del número de nuevas infecciones hasta alcanzar 1,7 millones de nuevas infecciones por el VIH en 2018 [28].

En la región europea de la OMS, que incluye Europa y Asia central, en 2017 se registraron 159.420 nuevos diagnósticos lo que se corresponde con una tasa de 20,0 nuevos diagnósticos por cada 100.000 personas. Tal y como se ha observado en la última década, la mayor parte de estos casos se registraron en la región este (82%), seguida de la zona occidental (14%) y la zona central (4%). La epidemia actual de VIH presenta grandes diferencias en función de la zona geográfica. Las epidemias de las regiones del centro y este agrupan la mayor parte de los casos, y el modo de transmisión más frecuente son las prácticas heterosexuales seguidas del uso de drogas inyectadas. Por el contrario, en la parte occidental de Europa, el sexo entre hombres fue el modo de transmisión más común (European Centre for Disease Prevention and Control, 2008-2017 #27). De forma global, la tasa de nuevos diagnósticos de VIH aumentó un 37% desde 2008 a 2017 en toda la región europea de la OMS pero también se observan patrones diferentes por área geográfica. Mientras que se observa un descenso del 27% en la tasa de nuevos diagnósticos en la región occidental, en las regiones este y central las tasas siguen aumentando (68% y 121% respectivamente). Además, el retraso diagnóstico sigue siendo muy elevado en todas las regiones y más de la mitad de los nuevos diagnósticos fueron presentadores tardíos (CD4 < 350 cel/μL).

En España, se estima que actualmente hay entre 140 y 170 mil personas viviendo con VIH, lo que supone una prevalencia del 0,4%. Según los datos del informe de vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España, en 2017 se registraron 3.381 nuevos diagnósticos de VIH, lo que supone una tasa de 8,82 casos por 100.000 habitantes tras corregir por el retraso en la notificación [29]. Esta tasa es similar a las de otros países de la región Europea de la OMS, aunque superior a la media de los países de la Unión Europea y de Europa Occidental. En comparación con los países de la Unión Europea/Área Económica Europea (UE/AEE), observamos en España un mayor porcentaje de diagnósticos en hombres (84,6% versus 75,1%) y un menor porcentaje en personas mayores de 50 años (14,8% versus 19,3%). El modo de transmisión más frecuente es la de hombres que tienen sexo con hombres (54,3%), seguido de la heterosexual (28,2%) y la de usuarios de drogas inyectadas (3,1%)[30].

La tendencia temporal en la tasa de nuevos diagnósticos en España en el periodo 2009-2017 es descendente, sin embargo, se observan diferentes patrones en función del modo de transmisión. En los grupos de usuarios de drogas inyectadas y prácticas heterosexuales se observa un descenso constante durante todo el periodo tanto en hombres como en mujeres. Mientras que en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres se observa una tendencia descendente solo a partir del año 2015, aunque desagregando por origen este descenso se observa solo en los HSH españoles. A pesar de que el diagnóstico tardío ha disminuido ligeramente desde 2009 sigue siendo muy elevado, en 2017 el 47,8% de los diagnósticos de VIH se realizaron de forma tardía (CD4 < 350 cel/ μ L).

Los objetivos del 90-90-90 marcados por ONUSIDA consisten en que para 2020 al menos el 90% de las personas que viven con VIH estén diagnosticadas; que al menos el 90% de las personas diagnosticadas estén en tratamiento antirretroviral, y que al menos el 90% de las personas que toman tratamiento antirretroviral tengan carga viral indetectable. Lo que globalmente supondría que al menos el 73% de las personas que viven con VIH tenga carga viral indetectable. Las modelizaciones sugieren que alcanzar estos objetivos en 2020 supondría acabar con la epidemia para 2030.

Las cifras que manejamos en España sobre estrategia 90-90-90 han sido facilitadas por Unidad de Vigilancia del VIH y Conductas de Riesgo [31]. De las 146.500 personas que vivían con VIH en España, el 86,2% conocían su diagnóstico de VIH, de ellas, el 93,4% recibían su tratamiento antirretroviral, y de las personas en tratamiento, el 90,4% habían alcanzado la carga viral indetectable. Aunque estamos por encima de la media de la UE/AEE y muy cerca de conseguir los objetivos marcados por ONUSUDA para 2020, todavía hay aproximadamente un 13,7% de personas que viven con VIH en España y que desconocen que tienen la infección.

Conclusión

El VIH sigue siendo una prioridad en la Salud Pública europea. Sin embargo, contamos con herramientas eficaces como la prevención, el cribado y tratamiento universal para hacer frente a la lucha contra la epidemia del VIH. Es por tanto esencial una mayor implementación de dichas herramientas adaptadas, además, a cada momento y características de la epidemia.

¿Es posible la erradicación del VIH? ¿Para qué año?

D^a Victoria Hernando

En 2014, el programa de Naciones Unidas para el VIH y Sida (ONUSIDA) estableció el objetivo 90-90-90 para el año 2020, de manera que el 90% de las personas que viven con VIH conocieran su diagnóstico, el 90% de ellos recibieran tratamiento antirretroviral y el 90% de las personas en tratamiento estuvieran con carga viral suprimida, buscando así el fin de la epidemia de sida para 2030 (UNAIDS, 2014 #42). Estos objetivos se monitorizan a través de la “cascada de tratamiento” o “continuo de atención” que permite evaluar la situación de la epidemia de VIH en un país o área geográfica concreta. En España, en 2016, los porcentajes de cada uno de estos objetivos serían: 86,2%, 93,4% y 90,4%, por lo que estaríamos muy cerca de alcanzar los objetivos planteados por ONUSIDA (III, 2019 #43).

Varios modelos matemáticos han estimado que si se alcanzan a nivel global los objetivos 90-90-90 propuestos por ONUSIDA, incrementando los niveles de diagnóstico y cobertura del tratamiento antirretroviral, se podría conseguir una reducción aproximadamente del 40% en la incidencia anual de VIH a nivel global [32]. Sin embargo, debería tenerse en cuenta que en países como España, donde el acceso al tratamiento es universal y la fracción no diagnosticada es baja, la mejora que se conseguiría alcanzando los objetivos de ONUSIDA en la reducción de la incidencia, no sería tan grande como en otros países en los que la prevalencia de infección por VIH es mayor [33].

A la pregunta que aquí nos planteamos, ¿es posible erradicar el VIH?, la respuesta desde el punto de vista de la salud pública es, claramente, no. Cuando hablamos de erradicación del VIH, podemos referirnos a un concepto clínico, que sería la cura del individuo, es decir, la erradicación completa del virus del cuerpo de un paciente. Por otro lado, erradicación, como concepto epidemiológico o de salud pública, a nivel poblacional, se define con la eliminación completa del agente causante de la enfermedad del ambiente natural (no de laboratorios controlados). En cualquier caso, la erradicación del VIH no es un objetivo que podamos establecer como alcanzable en un corto periodo de tiempo. En el caso de la cura completa del individuo, sabemos que incluso con la terapia antirretroviral altamente eficaz que tenemos disponible, y aunque el sujeto tenga carga viral indetectable, persiste un bajo nivel de replicación del virus y de reservorios celulares que contribuyen a la persistencia del VIH [32] y a hacer a la infección por VIH una enfermedad crónica. Para conseguir la erradicación a nivel poblacional, deberíamos tener disponible y al alcance de toda la población mundial, un tratamiento curativo y de vacunas preventivas.

Podemos, sin embargo, hablar de eliminación y control en algunos ámbitos respecto a la infección por VIH. Cuando hablamos de eliminación de una enfermedad nos referimos al cese completo de la incidencia de casos en un área geográfica determinada o subgrupo de población. Para la infección por VIH esto se ha conseguido para los casos de transmisión asociada a transfusiones de sangre y a la transmisión materno-fetal [34]. Pero a diferencia de la erradicación, en el caso de la eliminación, como el agente causante sigue estando presente en el medio natural, debemos mantener las medidas preventivas y de intervención que llevaron a la eliminación de la enfermedad.

Las medidas de prevención primaria que nos permitieron alcanzar este nivel han sido la realización de la prueba del VIH a todos los donantes de sangre y el control de la mujer

embarazada –pruebas de VIH durante el embarazo, tratamiento antirretroviral de la mujer con infección por VIH embarazada y del recién nacido y lactancia con fórmula del recién nacido-. Aunque todavía pueden existir casos de transmisión vertical del VIH, estos casos deben de ser examinados para identificar en que puntos los sistemas y políticas de prevención han fallado, de manera que se garantice un acceso universal a dichos métodos de prevención.

Existen otras medidas de prevención primaria (dirigidas a evitar la aparición de la infección) que podemos tomar dependiendo del entorno en el que nos encontremos. Así, entre estas medidas se encuentra la promoción del uso del preservativo [32], los programas de reducción de daños en los usuarios de drogas inyectadas (intercambio de jeringuillas, salas de consumo supervisado, tratamiento con metadona) [35], la profilaxis pre-exposición (PrEP) [35-37] y la circuncisión masculina en determinados contextos [38]. Todas estas medidas que podemos aplicar para reducir la transmisión sexual del virus y la adquisición de la infección al consumir drogas inyectadas están encaminadas hacia el control de la infección, es decir a reducir la incidencia, prevalencia o mortalidad de los casos en un área geográfica determinada. No podemos considerar como un objetivo realista la eliminación de la transmisión sexual del VIH, es decir, incidencia cero, puesto que el número de casos que se producen por esta vía de transmisión continúa siendo muy elevado.

Además, podemos incidir en otros aspectos claves que nos da la monitorización de la epidemia de VIH, que ayudan al control de la infección y mejoran la situación de las personas con infección por VIH. Estas serían medidas de prevención secundaria como son el diagnóstico temprano y el rápido acceso al tratamiento antirretroviral. Aumentar la frecuencia de realización de la prueba del VIH [39], especialmente en personas con alto riesgo de adquisición de la infección como pueden ser los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y personas usuarias de drogas inyectadas. En los últimos años se han diversificado los lugares donde se oferta la realización de la prueba del VIH, incluyendo no sólo entornos asistenciales, sino también comunitarios, y es necesario, favorecer un acceso rápido, seguro y confidencial, ya que todavía existe una gran carga de discriminación y estigmatización en las personas con infección por VIH. Según los responsables de Public Health England (PHE), esto ha sido uno de los puntos clave en la disminución que se observa en las cifras de nuevos diagnósticos de VIH en los últimos años en Inglaterra [40, 41].

De igual manera, el inicio temprano de la terapia antirretroviral no solo frena la progresión de la enfermedad en la persona con infección por VIH, sino que ayuda al control de la aparición de otras comorbilidades tanto asociadas a la infección por VIH como a la mayor esperanza de vida actual de estas personas. Asimismo, se interrumpe la transmisión del virus, ya que la persona que alcanza y mantiene carga viral indetectable no transmite el VIH a sus parejas sexuales [42]. En este sentido es vital mantener una alta adherencia al tratamiento antirretroviral prescrito para mantener la eficacia de esta medida preventiva.

Conclusión

Actualmente no podemos considerar la erradicación del VIH con un objetivo alcanzable en un futuro próximo, pero podemos reducir a cero la incidencia de casos en determinadas vías de transmisión y mejorar el control en otras, como es el caso de la transmisión sexual.

¿Qué es una persona de riesgo? ¿Cómo se define?

D. Jorge del Romero

La epidemiología del VIH en el mundo es muy variable en cada región geográfica.

En Europa la prevalencia del VIH es de un 0,4%, mientras que en África se sitúa en torno al 4% (WHO, 2018) [43].

Según la OMS, en general, se consideran “poblaciones específicas” para las ITS/VIH a:

- Personas trabajadoras del sexo y sus clientes
- Hombres que tienen sexo con hombres (HSH)
- Personas transgénero (TSX)
- Reclusos
- Jóvenes y adolescentes
- Consumidores de drogas

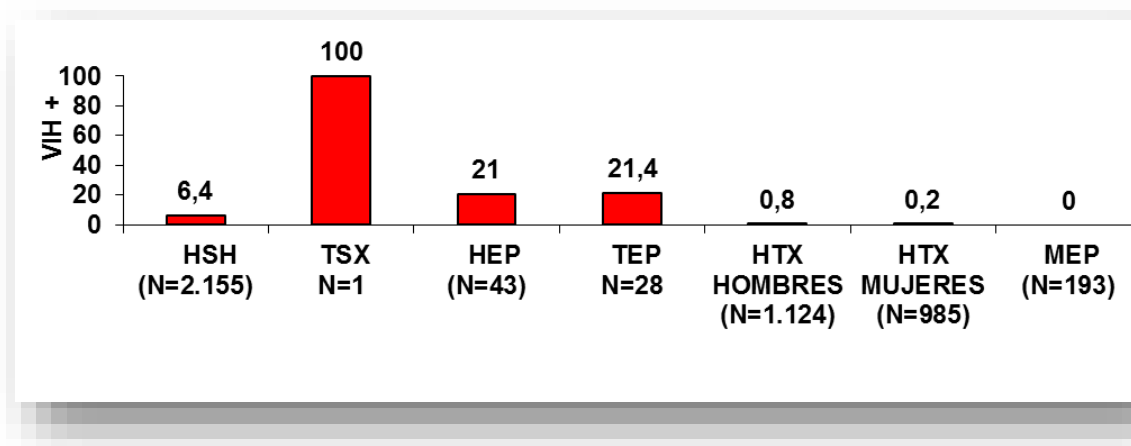
Un estudio realizado en una clínica de ITS en Madrid en 2016, [44] concluyó que las personas en mayor riesgo de contraer la infección por el VIH eran: HSH entre 20 y 39 años, con varias serologías negativas previas, antecedentes de ITS y con múltiples parejas sexuales con las que mantenían relaciones sexuales sin preservativo, bajo el efecto de drogas recreativas (chemsex) [45].

Las prevalencias de infección por el VIH más elevadas observadas entre las 4.529 personas atendidas, en primera consulta, en el Centro Sandoval en 2018, se observaron en hombres y mujeres transexuales que ejercían prostitución (HEP, TEP) y en hombres que tenían sexo con hombres (HSH).

Centro Sandoval 2018

Seroprevalencia del VIH en primera consulta, según categoría de exposición.

N= 4.529 personas (1ª consulta)



Conclusión

Están particularmente expuestos a la infección por VIH: los trabajadores del sexo y sus clientes, los hombres que tienen sexo con hombres, las personas transgénero, los reclusos, los jóvenes y adolescentes y los consumidores de drogas (chemsex).

El riesgo mayor es desconocer que se ha contraído la infección por el VIH, o, sabiéndolo, no poder acceder al tratamiento antirretroviral.

¿Cómo es la vida de un paciente VIH positivo en los aspectos físicos?

D^a M^a José Fuster

En líneas generales se puede afirmar que la situación clínica de las personas con VIH (PVIH) ha evolucionado positivamente al extenderse los tratamientos antirretrovirales y que existe una tendencia continuada hacia la mejoría en los principales parámetros clínicos inmunológicos y virológicos [46]. Sin embargo, existen perfiles diferentes de PVIH y diferentes niveles de complejidad en la necesidad de sus cuidados de salud. No son los mismos retos a los que se enfrentan las PVIH mayores con comorbilidades, a los de los pacientes controlados y estables, los que están recién diagnosticados, los que presentan un uso problemático de sustancias, o quienes están en situación de exclusión social, por poner un ejemplo de perfiles diferentes. Por tanto, la vida de las PVIH en todas sus facetas no es homogénea, sino que existe mucha variabilidad.

Una investigación reciente de la Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida (SEISIDA) en el que se midió la calidad de vida en una muestra amplia de PVIH en España (n = 1441), mostraba que la puntuación en percepción general de salud y calidad de vida era cercana a 70 en una escala de 100 (68.5±22.61). La percepción de salud era más baja en determinados perfiles de PVIH bien establecidos, como las personas mayores de 50 años, las mujeres, o aquellas con un nivel socio-educativo menor [47]. En la percepción global de salud influyen muchos factores y uno de ellos son los síntomas que a diario se padecen. Un estudio llevado a cabo con una cohorte de veteranos con VIH en Estados Unidos mostró que varios de los síntomas que sufrían predecían la disminución de la calidad de vida, la supervivencia, e incrementaban las hospitalizaciones [48]. Los síntomas más prevalentes hallados en otros países con cohortes amplias de PVIH son los problemas de sueño, el dolor muscular, la fatiga, la tristeza, la ansiedad, los problemas sexuales y el dolor/distensión abdominal [49]. Estudios de SEISIDA [50, 51] muestran datos alineados con estos hallazgos, puesto que los síntomas más prevalentes en PVIH en España son esos mismos, y además los más molestos son los problemas del sueño y los sexuales. La salud general y los síntomas que padecen las PVIH se relacionan con muchos aspectos del proceso de vivir con VIH, con las experiencias, los pensamientos y las emociones que ello conlleva. Un estudio cualitativo que SEISIDA y el Instituto para la Salud Global (ISGlobal) están llevando a cabo para mejorar la calidad de la vida de las PVIH, muestra, entre otros hallazgos, que los problemas de sueño y la fatiga se relacionan con problemas sociales prevalentes en el VIH, como son la precariedad económica y el estigma. Asimismo, dichos síntomas se asocian con el malestar emocional que causan las preocupaciones y los miedos a los que las PVIH han de hacer frente a diario, como la incertidumbre sobre el futuro o el temor al rechazo. Estos u otros síntomas también se relacionan con los hábitos de salud o con efectos de la medicación. Los síntomas están interconectados y en muchas ocasiones conllevan un “círculo vicioso” dado que tienen diferentes posibles causas, las causas pueden determinar varios síntomas y en función de ellas, la intervención y la autogestión del síntoma serán diferentes. ¿Por dónde debemos pues empezar? Algo imprescindible es detectar esos problemas para poder intervenir y darles respuesta. Existen estudios que muestran una discrepancia muy alta entre los síntomas

reportados por los pacientes y los que sus médicos pensaban que padecían. En el estudio cualitativo de SEISIDA e ISGlobal se indagó sobre los motivos de la falta de detección y manejo en la práctica clínica rutinaria de importantes síntomas y preocupaciones de las PVIH[50]. La dificultad de definir por el paciente lo que le pasa o lo que siente (es decir, de identificarlo), la falta de conocimiento o de soluciones al problema, los déficits en la relación del profesional sanitario y el paciente, entre otros aspectos, condicionan que no se dé respuesta a esos problemas relacionados con la salud que tanto pueden dañar la calidad de vida[52].

Conclusión

La vida de un paciente con VIH conlleva cada día la necesidad de responsabilizarse y de autogestionar su proceso de salud, y ello implica tener que realizar ajustes físicos, pero también psicológicos y sociales que están estrechamente relacionados. Las tareas de autogestión implican el manejo de aspectos médicos, como tomar la medicación, manejar efectos adversos o síntomas; gestionar conductas, como el estilo de vida y los hábitos; y afrontar los problemas emocionales asociados al VIH [52].

¿Qué papel deben jugar los medios de comunicación?

D. Alipio Gutiérrez

Lo primero es observar el máximo rigor científico. De la misma manera que la Medicina camina hacia una medicina de precisión, personalizada, nosotros deberíamos buscar un periodismo de precisión. Con rigor, con datos y evidencia científica. Tanto más cuánto ahora los medios, como los ciudadanos, nos comunicamos también a través de las Redes Sociales y ahí la evidencia científica no gana valor, no es un plus de nada. A veces, al contrario, la verdad científica sobre cualquier asunto de salud y en el caso que nos ocupa, sobre la infección por el VIH, no tiene relevancia porque cualquiera puede hacer valer su opinión sobre lo que quiera y aunque no tenga la verdad, si cuenta con seguidores fieles en las redes sociales hace prevalecer esa opinión sobre la realidad científica de cada momento. Por eso creo que se hace necesario diseñar con eficacia perfiles específicos de los propios medios de comunicación, las sociedades científicas, las asociaciones de pacientes y las administraciones sanitarias para saber “competir” en ese nuevo escenario de comunicación.

En segundo lugar, debemos luchar contra el estigma social de los afectados por VIH. Para eso, los medios de comunicación somos la mejor herramienta y la más eficaz, junto con la escuela. Ha costado décadas poner cara a esta enfermedad y aún hoy “se esconde”. Lo que se esconde no existe y además impide la normalización. Debemos comprometernos con la eliminación del estigma social de las personas afectadas por el VIH y que tanto afectan a sus vidas.

En tercer lugar, los medios de comunicación deberían recuperar la visibilidad que tuvo esta epidemia cuando era mortal. Entonces aparecía en todos los medios con frecuencia. Ahora que la enfermedad “no mata”, y se ha hecho crónica, ha dejado de ser noticia, lo cual no deja de ser un contrasentido. Creo que es un compromiso nuestro cargado de actualidad porque estamos en el “tiempo de la cronicidad” y convendría que todo cuanto rodea al VIH, desde la investigación hasta la normalización social de los

afectados, se plasmase de nuevo en los diferentes medios de comunicación como reflejo de lo que ocurre en la sociedad.

Finalmente, voy a decir algo que, siendo yo periodista, puede que resulte chocante: tenemos que dejar de ser objetivos con los temas de salud en general. Hay que ser beligerantes con la evidencia científica, con el rigor científico y eliminar una práctica perversa del periodismo que, en lo tocante a la salud, en mi opinión, no se sostiene. Algunos medios tratan los temas de salud como cualquier otro asunto, esgrimiendo una objetividad basada en la equidistancia, en ofrecer el mismo tiempo, el mismo espacio en un periódico, programa de tv o radio a los que opinan de una manera y a sus contrarios. Eso en salud no vale. Es como si en virtud de esa objetividad/equidistancia planteáramos, por ejemplo, ofrecer los mismos tiempos y espacios en los medios a quienes defienden la declaración Universal de los Derechos Humanos y a quienes los conculcan.

Con los temas de salud, y el VIH es un claro ejemplo, hay que ser beligerante y ponernos siempre del lado de la evidencia científica.

Conclusión

Los medios de comunicación en su relación con la enfermedad por VIH deben mantener su actualidad, atenerse a la objetividad científica, ayudar a vencer el estigma social de los afectados y contribuir al bienestar físico y psíquico de los mismos.

¿Hemos acabado con la transmisión vertical?

D. José Tomás Ramos

La transmisión vertical (TV) es el modo de transmisión de VIH-1 predominante en el niño y supone la vía de infección de la inmensa mayoría de las nuevas infecciones en el mundo. En la historia natural, la TV oscila entre el 15-25 % en ausencia de lactancia materna, ascendiendo hasta el 40% en poblaciones donde ésta es necesaria, como ocurre en países de renta baja donde se producen globalmente la inmensa mayoría de las infecciones[53]. Desde que en 1994 el ensayo ACTG 076, en el que se administró zidovudina en embarazo, parto y al neonato, documentó una eficacia del tratamiento antirretroviral (TAR) en la prevención de la TV del 67%, se han producido enormes avances en la prevención de la TV[16]. La carga viral en el embarazo es el factor independiente más importante asociado a TV. En países desarrollados, el uso de TAR combinado y una efectiva supresión virológica a niveles indetectables en el embarazo, mantenidos durante el parto, conduce a tasas de transmisión menores del 1%[54]. Desde el año 2000 se lleva a cabo un seguimiento prospectivo de gestantes VIH y sus hijos en 9 hospitales públicos de la Comunidad de Madrid, con datos de 1.475 pares de madres-niños hasta diciembre de 2018. La TV global fue del 1.2% (IC95%: 0.7-1.8%), siendo en la actualidad inferior al 0.5%. Además, en los pocos casos ocurridos de TV, ha habido oportunidades perdidas de evitarla[55]. Cuando un TAR efectivo se inicia antes de la concepción y se mantiene la carga viral indetectable hasta el parto, la transmisión vertical podría eliminarse, como lo demuestra un estudio en Francia en el que de 2.651 madres que iniciaron TAR antes de la concepción y permanecieron con carga viral < 50 copias/ml próxima al parto, no hubo ni una sola transmisión al recién nacido (IC95%: 0.1%)[56].

En países de renta baja, en los que la lactancia materna constituye la fuente fundamental de nutrientes, también se puede reducir drásticamente la TV a tasas inferiores al 2% con detección precoz de la infección en la gestación y TAR continuo durante la lactancia que se debe mantener de por vida (opción B+ de la OMS), lo cual permitiría evitar infecciones en nuevos embarazos. Aunque los avances son muy notables, habiéndose doblado en la última década el número de gestantes tratadas con antirretrovirales hasta un 92%, y disminuido en más del 70% el número de nuevas infecciones en niños, aun así, todavía se produjeron 160.000 nuevas infecciones en niños por TV en 2018 (https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf).

El objetivo de eliminación de la TV requiere mucho más que la disponibilidad, eficacia y seguridad de los antirretrovirales para un tratamiento universal de por vida en la mujer. Se necesita una aproximación global, que incluya reducir nuevas infecciones en mujeres en edad fértil y una secuencia de intervenciones dirigidas a la madre y recién nacido, cuya supresión en cualquier punto puede conducir a reducir la efectividad en la prevención de la TV. Esta cadena de prevención incluye un adecuado control de la gestación con suficientes controles antenatales, realización y repetición del test de VIH durante la gestación y en países de renta baja también durante la lactancia materna, TAR lo más precoz posible en los nuevos diagnósticos en el embarazo, profilaxis postexposición en el recién nacido y permanencia en el sistema de salud. Son precisamente las poblaciones más vulnerables las que tienen mayor dificultad para cumplir con todos los eslabones de la cadena epidemiológica, y en quienes más se producen fracasos en la prevención. En estos grupos de mayor riesgo se incluye la población migrante que se diagnostica o acude tarde durante la gestación o parto, las usuarias de drogas o la creciente población de madres infectadas a su vez por TV, en quienes la adherencia es un reto y la selección de virus resistente más prevalente.

Por otro lado, aunque el TAR actual es muy efectivo y los inhibidores de integrasa permiten un descenso más rápido de la carga viral durante la gestación, no están exentos de toxicidad. Las guías de la OMS actuales recomiendan regímenes basados en dolutegravir, lo que podría asociarse a un riesgo mayor de defectos del tubo neural en población subsahariana. Aunque los beneficios superan con creces los potenciales efectos adversos, se requiere una vigilancia epidemiológica exhaustiva de todos los antirretrovirales para establecer la seguridad en el recién nacido y así definir el esquema de tratamiento más apropiado en cada situación de riesgo.

Aún con los grandes avances actuales, sigue habiendo casos de máximo riesgo de transmisión vertical, en los cuales, si bien se llega tarde para adoptar medidas preventivas durante el embarazo, aún es posible intervenir en el parto y al recién nacido con profilaxis combinada inmediata. Incluso cuando se ha producido infección intraútero detectada por diagnóstico en las primeras 48h, el TAR inmediato al recién nacido nos podría permitir evitar la diseminación del virus, reducir al máximo el reservorio viral, y quizá una potencial erradicación.

Conclusión

La eliminación de la transmisión vertical del VIH en países de renta baja es factible. Para lograrlo, es esencial la prevención de la infección VIH en la mujer en edad fértil y el diagnóstico temprano que permita un tratamiento antirretroviral precoz y seguro a todas las mujeres infectadas.

¿Qué fue de los niños nacidos con VIH?

D^a Marisa Navarro

La infección por el VIH en pediatría ha experimentado un enorme cambio en los últimos años gracias a la terapia antirretroviral combinada (TARc). La TARc está evitando la transmisión perinatal y a su vez controlando la replicación viral en los niños infectados.

En España existe desde el año 2008 una cohorte de seguimiento de niños y adolescentes VIH de la Red de Investigación en SIDA (CoRISpe), que recoge pacientes tratados en Unidades Pediátricas (UP) desde 1995. CoRISpe está a su vez vinculada al Biobanco de VIH de la Red de Investigación en SIDA, y nos está permitiendo conocer la evolución de la infección pediátrica en nuestro país.

En CoRISpe, se encuentran registrados 1.344 pacientes. La mayor parte de ellos nacieron antes del screening universal del VIH en la embarazada, existiendo en la cohorte un 10% de pacientes fallecidos, en su mayoría previo al TARc.

CoRISpe es una cohorte de pacientes fundamentalmente adolescentes y adultos jóvenes, que sobrevivieron a los primeros años de la epidemia antes de tener la disponibilidad de los TARc habiéndose transferido a Unidades de Adultos (UA) un 51%. Los pacientes nuevos de CoRISpe, corresponden sobre todo a niños inmigrantes, nacidos en África subsahariana y América Central y del Sur, siendo anecdótico nuevas infecciones VIH de niños nacidos en España.

A finales de 2017, en las UA se están tratando 403 adultos jóvenes de transmisión vertical. Estos pacientes tienen una mediana de edad de 25 años (RIC 23,6-25,8) y llevan en seguimiento en UA tras la transición 7,5 años (RIC 5,1-10,5). El 95% han nacido en España, el 56,7% son mujeres. El estadio clínico es 29,6% A, 40,4% B, 30% C. El 95% se encuentran recibiendo TARc, siendo en un 76% pautas una vez al día (QD) y presentando el 81% carga viral VIH <50 copias/ml [57]. La situación inmune es buena, con CD4 de 723/mm³ (RIC 500-965) si bien un 33% tienen un cociente CD4/CD8 inferior a 1 [58].

Analizando las mutaciones de resistencia acumuladas, en un grupo de 133 pacientes transferidos y comparados con los pacientes que aún siguen en UP, se observa que existe mayor porcentaje de mutaciones de resistencia adquiridas, (75% vs 28% p=0,006) principalmente a análogos de nucleósidos (67% vs 28% p<0,0001), y a inhibidores de la proteasa (32% vs 16% p=0,0384). En este subestudio, a pesar de tener una buena situación inmune, el 74% tienen >500 cels TCD4/mm³. Sólo el 65% se encuentran con la carga viral suprimida, traduciendo las dificultades que existen para tratar estos pacientes con amplia experiencia a familias de fármacos, en edades complejas (adolescentes tardíos) y cansados de tomar TAR [59].

También se debe reseñar que tras la transición, algunos pacientes presentan una mala adherencia al sistema sanitario con falta de la toma del TAR, lo que en algunas circunstancias hace que progrese la enfermedad y en algunos casos (2% de la cohorte de transición) fallezcan [57].

En cuanto a comorbilidades asociadas, hoy conocemos la importancia del tratamiento precoz, habiéndose demostrado que se evita el daño multiorgánico desde los primeros meses de la infección, daño irreparable en el sistema nervioso en niños. Los niños

infectados por VIH que ahora ya son adultos jóvenes recibieron el TARc pasados los primeros años de vida y de este modo se ha observado alteraciones neurocognitivas, aunque con un buen rendimiento en el desempeño diario. Algunos estudios de neuroimagen han mostrado alteraciones en pacientes con buena función neurológica [60].

La comorbilidad cardiovascular estudiada en un trabajo realizado en 150 adolescentes de 15 años VIH de transmisión perinatal, encuentra un incremento de la íntima media carotídea en comparación con controles sanos pareados, marcador indirecto de riesgo cardiovascular [61].

La comorbilidad ósea estudiada en una serie de 98 adolescentes de 16 años de edad, objetiva en un 15% una densidad mineral (BMD) disminuida, si bien al ajustarlo por talla, el porcentaje bajaba al 4%. La prevalencia en la disminución de la BMD se correlacionaba con el nadir de CD4 y con el cociente CD4/CD8 [62].

La coinfección por VHC, presente en el 12 % de pacientes, ha podido ser tratada con los fármacos de acción directa, obteniendo una tasa de curación cercana al 100%, si bien presentan en un 30 % afectación hepática (Fibrosis F3 y F4) [63].

En cuanto a la salud sexual y reproductiva, las mujeres de la cohorte de transición han presentado un número importante de gestaciones, más de 60. En un estudio realizado en 28 gestantes, en 9 de ellas (32%) existió alto riesgo de transmisión perinatal por tener la carga viral detectable cercana al parto. En esta serie no se produjo la transmisión de la infección VIH en la segunda generación gracias a poner en marcha estrategias de retención en el cuidado y optimización del TAR [64].

Por último, se observa una peor calidad de vida medida por cuestionarios validados SF12, comparada con jóvenes no VIH. Así en 39 jóvenes VIH + verticales (edad media: 23.36 años, DE = 3.83) y 39 VIH- (edad media: 22.97 años, SD = 3,80), se observó que los pacientes VIH + obtuvieron puntuaciones más bajas en la subescala de salud física que los no VIH ($P = 0,001$) y que la población juvenil general española ($P = 0,006$). Los pacientes VIH + tuvieron puntuaciones más bajas en la subescala de salud mental (MCS) que la población juvenil general española ($P < 0,001$). La calidad de vida era mejor en los pacientes VIH + que estaban realizando estudios y peor ante el consumo de cocaína y cannabis ($P = 0.002$) [65].

Conclusión

Los niños que nacieron con VIH y que ahora son adolescentes y adultos jóvenes se encuentran en su mayoría en una situación controlada con respecto al VIH, siendo necesario que se mantengan vinculados al sistema sanitario y al TARc. La experiencia acumulada puede ayudar a las nuevas generaciones.

¿Cuál es el coste económico del VIH en España en este momento?

D. José Manuel Martínez Sesmero

Es indudable el efecto beneficioso que tiene la terapia antirretroviral (TAR) sobre la infección por VIH y la repercusión en la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, su elevado coste en un entorno donde los recursos son limitados hace necesario gestionar correctamente el gasto.

Una cifra baja de linfocitos CD4 al diagnóstico, se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad y con un mayor coste. Los pacientes con el recuento de células CD4 inferior a 50 células/microlitro generan un mayor coste no relacionado con el TAR, coste que disminuye de forma sustancial cuando los CD4 aumentan por encima de 100 células/microlitro.

En nuestro país viven 146.000 personas con VIH (Cahn, 2019 #234; Cuellar-Flores, 2019 #188; Dirección General de Salud Pública, 2019 #41; Dirección General de Salud Pública, 2019 #104; Fuster-Ruiz de Apodaca, 2019 #85; Fuster-Ruiz de Apodaca, 2019 #294; Ill, 2019 #43; Rodríguez-Mora, 2019 #267; Suárez-García, 2019 #112; Suárez-García, 2020 #153; Tarancon-Diez, 2019 #174) que precisarán tratamiento durante toda su vida. El coste total del TAR ha aumentado progresivamente desde el inicio del TAR de gran actividad, siendo su coste anual de 734.367.344 euros [30], y se ha estimado que el TAR supone un 73% de los costes totales de atención sanitaria a lo largo de la vida de los pacientes con VIH en EEUU [66] y un 87% en el primer año en España (Ruiz-Algueró et al, 2019 #111; Anónimo., 2018 #99). La clasificación de costes, ordena los costes en función de qué agente los soporta. Así, los costes se agruparían en costes para el **sector sanitario** (básicamente los que antes se identificaron como costes sanitarios), **costes para el paciente y su familia** (la mayor parte de los costes no sanitarios: transporte, tiempo, etc.), y **costes para otros sectores** (los costes no sanitarios soportados por otras entidades públicas o por la sociedad en su conjunto, como es el caso de los costes de productividad) los costes indirectos [67].

Conclusión

El coste del TAR por paciente y año presenta una importante variación en función de los medicamentos que se elijan en el esquema de tratamiento. El coste medio anual por paciente con VIH ha caído en los últimos años de forma considerable a consecuencia de la caducidad de patente de medicamentos y de la optimización del TAR.

Barreras económicas al manejo del VIH. Fármacos genéricos

D^a Inés Suárez García

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha aumentado sustancialmente la esperanza de vida de los pacientes que viven con VIH [68, 69], pasando a considerar la infección por VIH como una enfermedad crónica en los pacientes que reciben TAR con supresión virológica. La adherencia al TAR es uno de los factores determinantes de su efectividad [70] y tiene una importancia crucial dado que el tratamiento debe mantenerse durante toda la vida del paciente.

Tras la última crisis económica, distintas administraciones sanitarias autonómicas y hospitales han impuesto medidas con el fin de reducir el coste del TAR, como establecer un límite de coste anual por paciente o restringir el acceso a algunos antirretrovirales. Estas medidas se han aplicado de forma diferente en distintas comunidades autónomas y en algunos hospitales, produciendo inequidades en el acceso a diferentes TAR y asociándose de forma significativa con el uso de pautas de TAR no recomendadas en las guías de práctica clínica [71].

Los medicamentos genéricos son fármacos que han demostrado bioequivalencia con los fármacos de marca, pero tienen menor coste al haber expirado la patente de los medicamentos de marca originales [72]. Estos fármacos han demostrado su efectividad y han reducido la morbimortalidad en los lugares en los que se han empleado [73]. En los últimos años han comenzado a comercializarse en nuestro país algunos fármacos antirretrovirales (ARV) genéricos, estando actualmente disponibles nevirapina, efavirenz (EFV), lamivudina (3TC), tenofovir disoproxil fumarato (TDF), darunavir, ritonavir, y las combinaciones abacavir/3TC, emtricitabina (FTC)/TDF, y FTC/TDF/EFV. En un contexto de recursos limitados para la atención sanitaria, el uso de genéricos posibilitaría una reducción del coste del TAR.

En la Unión Europea se acepta que un fármaco sea sustituido por su equivalente genérico si éste tiene la misma composición y forma farmacéutica que el fármaco original y ha demostrado bioequivalencia con dicho fármaco mediante estudios de biodisponibilidad [72]. Sin embargo, es controvertido el hecho de sustituir una formulación a dosis fija (CDF) o un régimen completo de comprimido único (*single-tablet regimen*, STR) por sus componentes por separado (desimplificación o rotura de combos). La rotura de los regímenes completos en comprimido único es el principal argumento en contra del uso de ARV genéricos en la práctica clínica. Actualmente, el único régimen completo en combinación a dosis fijas de fármacos genéricos disponible en nuestro país es TDF/FTC/EFV; el resto de STR usados en el TAR actualmente no están disponibles en formulación genérica salvo si se administran sus componentes por separado [21, 74-77].

La desimplificación de los STR podría suponer un ahorro económico considerable, lo que posibilitaría destinar esos recursos para otros problemas de salud. Un estudio de coste-beneficio realizado mediante simulación matemática estimó un ahorro de 42.500 dólares por paciente y un ahorro total de 920.000.000 dólares para el sistema sanitario en EEUU si se sustituyeran los tratamientos con Atripla (STR que incluye efavirenz, tenofovir y emtricitabina) por un tratamiento con tres comprimidos diarios separados de efavirenz genérico, lamivudina genérica y tenofovir [78]. En Francia, otro estudio reciente ha mostrado asimismo que la sustitución de las pautas de TAR por fármacos genéricos supone un ahorro considerable en el gasto sanitario [79]. Por otro lado, las críticas a estos cambios se basan en que el cambio a un mayor número de comprimidos podría disminuir la adherencia y por tanto la efectividad del TAR, y favorecer la aparición de resistencias [72]. Los argumentos a favor de utilizar STR incluyen la simplificación del tratamiento que supondría una mejor calidad de vida de los pacientes, y el menor potencial de desarrollo de resistencias al disminuir el riesgo de confusiones y no ser posible la mala adherencia a fármacos aislados (no adherencia selectiva) [80]. El uso de STR se ha asociado a una mayor adherencia al mismo [81-83] y a un menor riesgo de hospitalización [81, 82]. En este sentido, un meta-análisis reciente concluyó que los STR se asociaban a mayor adherencia, mejor respuesta virológica y menor coste que el tratamiento con múltiples fármacos, pero no había diferencias en cuanto a la respuesta inmunológica, mortalidad, eventos adversos o tolerabilidad [83, 84].

Sin embargo, la mayoría de los estudios que se citan para apoyar la mayor efectividad de los STR frente a la administración de múltiples comprimidos diarios se han realizado en el contexto de estrategias de simplificación, comparando los STR con otros tratamientos antirretrovirales que no tienen la misma composición o son incluso

de diferentes familias (por ejemplo, comparar un STR basado en un inhibidor de la integrasa con un tratamiento previo basado en inhibidores de la proteasa o no nucleósidos). Existen muy pocos estudios que hayan comparado la eficacia del tratamiento con STR con la administración de sus componentes (incluyendo equivalentes genéricos) por separado. Se han publicado únicamente 7 estudios observacionales sobre las estrategias de rotura de desimplificación de STR. Seis de ellos compararon la administración de los fármacos de marca Atripla [85] [86] [87] , Atripla y otras combinaciones a dosis fijas [88] [89], y Triumeq [90] con sus componentes por separado, y todas encontraron una efectividad similar. Además, otro estudio evaluó la desimplificación de Triumeq en una sola cohorte de pacientes y no encontró fracasos virológicos a las 48 semanas [91].

A pesar de que no hay evidencia concluyente que demuestre que la desimplificación de STR se asocie a menor efectividad del tratamiento, las guías españolas de TAR recomiendan el uso de STR [75] [76] y la mayoría de los médicos no son partidarios del cambio de STR por sus componentes genéricos por separado: en un estudio realizado en España, sólo el 4.1% de los médicos manifestaron que nunca prescribirían ARV genéricos, pero el 53.3% no lo haría si ello implicara aumentar el número de pastillas diarias. En cuanto a la desimplificación de STR, el 63.9% de los médicos piensan que se asociaría a peor adherencia y el 42% a menor efectividad [92]. Las guías europeas, sin embargo, en su última actualización recomiendan el uso de ARV genéricos aunque ello implique no utilizar STR[93].

Conclusión

Los ARV genéricos han demostrado su efectividad en el tratamiento de la infección por VIH y su uso podría suponer un importante ahorro económico para el Sistema Nacional de Salud. Su uso implicaría el cambio de STR a la administración de sus componentes por separado (desimplificación o rotura de combos), una estrategia aún controvertida, lo que ha determinado que no se utilicen ARV genéricos de forma generalizada en nuestro país. Sin embargo, un pequeño número de estudios observacionales han mostrado similar efectividad del uso de las STR con respecto a sus componentes separados. Sería deseable crear criterios de consenso para el uso de ARV genéricos que incluyan a médicos, pacientes y administración sanitaria.

¿Cuál es la realidad de los pacientes “lentos progresores”?

D. Ezequiel Ruiz-Mateos

Los pacientes no progresores a largo plazo son pacientes que se sitúan en un extremo del espectro de progresión de la infección por VIH. Cuando hablamos de progresión, nos referimos a que no presentan progresión clínica, ni progresión inmunoviológica. Por tanto, presentan niveles altos de linfocitos CD4+ comparables con la población no infectada por VIH y cargas virales (CV) bajas o indetectables, en ausencia de tratamiento antirretroviral (TARc). Esto ha hecho que se considere a estos sujetos como modelo para el desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas y vacunales.

Tradicionalmente, estos individuos se han clasificado: A) desde un punto de vista inmunológico: son los denominados, del inglés, *Long-term non progressors* (LTNP), con niveles de CD4+ >500 células/mm³ durante más de 10 años en ausencia de TARc

y normalmente con CV < 5000 copias de ARN VIH-1/mL (~5%). B) desde un punto de vista virológico: son sujetos con CV bajas (< 2000 copias de ARN VIH-1/mL, son los denominados, controladores virémicos (VC)) o a niveles indetectables (< 40 copias de ARN VIH-1/mL), controladores de élite (CE) (< 1%), durante al menos un año en ausencia de TARc.

El TARc actual persigue la indetectabilidad de la CV, por lo que en la mayoría de los casos los VC y los LTNP con CV detectable han terminado bajo TARc. En relación a los CE, se observó que es un fenotipo heterogéneo, de manera que aproximadamente un 25% pierde el control de la CV y a un 40% les disminuyen los niveles de CD4+ [94]. Estos hallazgos, junto con otros en los que se ha observado como los CE presentan mayor tasa de hospitalización, preferentemente por enfermedad cardiovascular, que otros sujetos no controladores [95], han hecho reconsiderar a los controladores como modelo de remisión virológica persistente en ausencia de TARc o “cura funcional”. Sin embargo, estos hallazgos son controvertidos, ya que, en otra cohorte, los mismos autores, no observaron estas diferencias [96]. Tampoco en otras grandes cohortes de controladores no se han encontrado mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, ni de otros eventos no SIDA en comparación con no controladores [97].

La clave de esta controversia viene dada por la heterogeneidad del fenotipo controlador. Los CE se pueden clasificar en controladores transitorios (CT), aquellos que terminan perdiendo el control de la CV y por otro lado, existen controladores persistentes (CP) que son aquellos que mantienen de manera indefinida el control de la CV [98], [99]. Encontrar biomarcadores que faciliten la discriminación de estos dos fenotipos es importante por dos motivos: 1) nos permite diseñar estrategias de tratamiento para los CT ya que éstos terminan progresando, 2) nos permite reconocer al CP como el verdadero modelo de cura funcional. De hecho, en diferentes estudios se ha comprobado como los CP presentan mayores niveles de respuesta T VIH-específica [98], asociada a una menor variabilidad y diversidad viral junto con niveles más bajos de reservorio viral [98] [100], y a su vez presentan menores niveles de inflamación [98]. Adicionalmente, se ha comprobado que estos dos fenotipos también se diferencian en un perfil proteómico peculiar asociado a menor inflamación en los CP comparados con los CT, así como un perfil metabolómico y lipidómico también distinto [101]. Estos resultados segregan a los CP como el modelo verdadero de remisión virológica persistente y, por otro lado, la diferencia de los sujetos que van a perder el control espontáneo y, por tanto, deberían ser identificados con pacientes a los que debe ofertarse tratamiento.

Estos hallazgos arrojan luz acerca de la controversia existente en la actualidad acerca de si los controladores del VIH deben ser tratados con TARc. En estudios recientes, se ha comprobado como el TARc en controladores se ha asociado con una disminución en la inflamación y activación inmunológica de estos sujetos [102]. Sin embargo, la mayoría de los sujetos incluidos en estos estudios eran VC con carga viral detectable. De acuerdo con los resultados comentados arriba, en el caso de un sujeto que lleva más de 30 años infectado, con CV persistentemente indetectable y niveles de CD4+ superiores a 500 células/mm³ el beneficio del TARc en este escenario sería más que dudoso, al contrario de los que ocurriría en el sujeto CT, donde el TARc y/o estrategias inmunoterapéuticas complementarias permitirían rebajar los niveles de inflamación.

Por tanto, estos datos apoyan al CP como el modelo correcto de cura funcional en el que fijarnos para intentar desarrollar estrategias inmunoterapéuticas. Cabe destacar, que en estudios recientes en un 50% de los CP no se consiguió amplificar el virus, y en aquellos que se consiguió, la variabilidad y diversidad del mismo era muy baja [98]. Estudios de datación sugieren que la evolución del virus quedó estancada en un punto muy cercano a la infección [98]. Estos hallazgos sugieren que quizás algunos individuos consiguieron controlar el virus desde el principio y en cierta medida lograron frenar su replicación persistentemente por lo que estos sujetos se podían considerar como “curados funcionalmente” o incluso algunos de ellos pueden haber logrado una “cura esterilizante”, es decir, consiguieron erradicar el virus. Independientemente, de que este sea el caso, este grupo reducido de sujetos con un perfil de LTNP-CE persistente constituyen un modelo verdadero de cura funcional. El análisis exhaustivo de factores virológicos, genéticos e inmunológicos en estos sujetos nos suministrará importantes pistas acerca de cómo conseguir la disminución y/o eliminación del reservorio viral y la remisión virológica persistente en ausencia de tratamiento antirretroviral en la población general de pacientes infectados por VIH.

Conclusión

Los sujetos progresores lentos o no progresores constituyen un grupo peculiar entre los infectados por VIH. Los sujetos que presentan un control inmunoviroológico transitorio serían tributarios de tratamiento antirretroviral y otras estrategias inmunoterapéuticas complementarias, mientras que los que presentan un control inmunoviroológico persistente se pueden considerar un modelo de cura funcional o remisión virológica sostenida.

¿Qué es una curación de VIH y cómo se documenta?

D. Javier Martínez Picado

La terapia antirretroviral combinada es el tratamiento de referencia actual para la infección por VIH. Cuando se usa diariamente, la terapia antirretroviral controla eficazmente la replicación del VIH, previene el desarrollo del SIDA, aumenta la esperanza de vida y reduce el riesgo de transmisión. Durante 2019, aproximadamente 26 millones de personas tuvieron acceso a la terapia antirretroviral, lo que representa el 68% de todas las personas infectadas (informe UNAIDS 2020) [103].

Sin embargo, el tratamiento antirretroviral actual no es curativo, debido a la persistencia viral en reservorios celulares y anatómicos que escapan a los fármacos antivirales o el sistema inmunitario. En consecuencia, la interrupción de la terapia resulta en un rebote viral rápido en la mayoría de las personas infectadas, lo que obliga a un tratamiento de por vida. A pesar de los indudables beneficios del tratamiento antirretroviral, éste conlleva también importantes limitaciones: (a) Las toxicidades farmacológicas, las interacciones farmacológicas complejas (polifarmacia) y la disfunción inmune persistente tienen consecuencias importantes para la salud; (b) La adherencia de por vida al tratamiento es un desafío para muchos; (c) La resistencia a los medicamentos antirretrovirales sigue siendo un problema, particularmente para aquellas personas que no son completamente adherentes al tratamiento; (d) El estigma todavía está asociado con la toma de fármacos antivirales; (e) Los desafíos operativos y logísticos relacionados con la distribución involucrados de medicamento en muchas zonas del planeta son formidables, y el coste económico de proporcionar

tratamiento antirretroviral a todas las personas que viven con VIH podrían ser insostenibles a largo plazo. Dado que la tasa de mortalidad en las personas que viven con VIH, debido al uso generalizado del tratamiento, disminuye más rápidamente que la cantidad de nuevas infecciones por VIH, la prevalencia de las personas que viven con VIH ha crecido significativamente en todo el mundo. Además, el creciente número de personas que lo sufren a una edad avanzada (>60 años) se asocia con una serie de nuevos desafíos, tanto clínicos como inmunológicos. Debido a la falta de una vacuna profiláctica eficaz contra el VIH, así como al reto de tratar a más de 38 millones de personas con terapia antirretroviral de forma sostenida, está claro que se requerirán nuevas estrategias terapéuticas para un control viral efectivo, la prevención o una cura potencial. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad médica crítica para investigar nuevas estrategias para combatir el VIH, incluida la urgencia de identificar una intervención terapéutica eficaz para controlar el virus en ausencia de tratamiento antirretroviral y, en última instancia, curar el VIH [104].

En este contexto, se están explorando múltiples estrategias médicas para erradicar el reservorio de VIH competente para la replicación ("cura") o para controlar el rebote viral en ausencia de tratamiento antirretroviral sin erradicación del VIH ("remisión virológica sostenida").

En los últimos años, hemos aprendido que el reservorio viral se establece poco después de la infección viral. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral temprano limita el tamaño de los reservorios virales, reduce la inflamación y la activación inmune, así como la diversidad viral, tanto en adultos como en niños, sin retrasar necesariamente el rebote viral si se detiene la terapia antirretroviral. Se están probando varios compuestos, denominados agentes de reversión de la latencia, para evaluar su capacidad para reactivar virus latentes que comprenden el principal reservorio viral en sujetos en tratamiento antirretroviral (estrategia de "Shock & Kill"). Sin embargo, aún es difícil encontrar un equilibrio entre su eficacia específica en la reactivación viral y su toxicidad sistémica. También se están explorando terapias inmunes capaces de facilitar la eliminación de células infectadas mediada por células T citotóxicas, o el efecto antiviral mediado por anticuerpos, a veces en combinación con agentes de reactivación de latencia. Y finalmente, también se están investigando las terapias celulares y genéticas [105]. En este contexto, el trasplante alogénico con células madre hematopoyéticas para tumores hematológicos malignos contribuyó en 2007 al primer, y hasta hace poco único, caso de erradicación completa del VIH-1, el "paciente de Berlín", cuyo donante tenía una mutación homocigótica en el correceptor CCR5 para el VIH que previene la infección por VIH de las células injertadas [23]. A principios del año 2019, se anunció un segundo caso de remisión de VIH una persona que lleva sin tratamiento antiviral desde septiembre 2017, como parte del proyecto IciStem [106] (www.icistem.org), un estudio multicéntrico para guiar e investigar el potencial de curación del VIH en personas infectadas que requieren un trasplante alogénico de células madre debido a patologías hematológicas severas. Sin embargo, debido a su riesgo inherente, esta estrategia no es escalable y ni aplicable fuera del contexto de neoplasias hematológicas graves y, por lo tanto, se limita a un pequeño grupo de personas infectadas por el VIH. El desafío consiste en adaptar o encontrar estrategias de remisión viral en ausencia de tratamiento antirretroviral que puedan alcanzar al mayor número posible de personas con infección por VIH.

Conclusión

Es urgente diseñar e implementar estrategias innovadoras basadas en nuevos mecanismos moleculares para curar la infección VIH, acabando con la persistencia viral. El objetivo es mejorar la calidad de vida de las personas infectadas por VIH mediante la reducción de la dependencia de fármacos antivirales, la carga terapéutica y el estigma.

¿Por qué no llegan las vacunas?

D^a Beatriz Mothe

A pesar de los múltiples métodos de prevención del VIH, incluido el uso de antiretrovirales como profilaxis pre-exposición (PrEP), y de la eficacia del tratamiento antirretroviral (TAR) actual y su excelente perfil de tolerancia, se estima que 1.7 millones de personas adquirieron el VIH en 2018 y que todavía una tercera parte de los 38 millones de personas que viven con el VIH no habían accedido al TAR según ONUSIDA. Es por ello que el desarrollo de vacunas preventivas y terapéuticas para el VIH sigue siendo uno de los retos científicos más urgentes de nuestro tiempo [107].

Una de las principales dificultades para el desarrollo de vacunas radica en la gran diversidad del VIH a nivel global. Las infecciones por subtipo C representaron el 50% de las infecciones en 2004. Los subtipos A, B, D y G representaron el 12%, 10%, 3% and 6%, respectivamente; y los subtipos recombinantes el 18%. El hecho que los diferentes subtipos del VIH pueden llegar a diferir entre sí en más de un 30% en su genoma viral hace muy complejo el desarrollo de una vacuna universal [108].

Aun así, en los últimos años, se han generado grandes avances en el aislamiento y caracterización de anticuerpos monoclonales derivados de células B de personas con infección crónica por el VIH contra regiones relativamente conservadas de la glicoproteína de la envuelta del VIH de amplia capacidad neutralizante (bNAbs, del inglés *broadly neutralizing antibodies*). Algunos de estos bNAbs tienen como dianas epítomos del punto de unión del CD4, el glicano V3, el ápex V1V2, la región interfaz de gp120 o la región proximal de la membrana de gp41, entre otros. El uso de nuevos métodos de cultivo de célula B única, de screenings de neutralización de alto rendimiento y el sorteo de células B mediante citometría de flujo con antígenos de envuelta han sido claves para el aislamiento y la generación de los nuevos bNAbs [109].

Mientras se avanza en entender cómo se pueden inducir bNAbs mediante una vacuna de forma segura, diversos estudios de infusión pasiva de bNAbs de forma única o en combinación en el modelo de infección en primates no humanos con el uso de SIV quiméricos (SHIV) sugieren resultados prometedores a nivel de seguridad y protección, la cual se asocia a los niveles de neutralización de los diferentes anticuerpos [110]. Varios ensayos clínicos en fase 2b están ya en marcha dirigidos desde la red de ensayos de vacunas y prevención HVTN/HPTN (Antibody Mediated Protection (AMP) trials HVTN 704/HPTN 085 NCT02716675 y HVTN 703/HPTN 081 NCT02568215) y sus resultados acaban de publicarse en 2021, demostrando que la infusión pasiva de anticuerpos puede prevenir la adquisición de la infección de aquellas cepas sensibles al VRC01.

Hay que destacar el primer ensayo clínico en fase 2b/3 con un nuevo candidato a vacuna preventiva que se inicia desde los resultados del ensayo tailandés RV144 [111], que demostró una eficacia modesta (30%) -y corta en el tiempo- de protección en población tailandesa de bajo riesgo de adquisición del VIH. Las nuevas vacunas se basan en la inclusión de inmunógenos *mosaicos*, que mediante optimización bioinformática diseñan proteínas del VIH con una serie de variantes en sus secuencias con la idea de inducir una respuesta inmunológica hacia un número mayor de variantes virales circulantes. En los estudios en el modelo NHP se ha demostrado una eficacia de la vacuna de un 60% asociada a la inducción de respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos amplia y a niveles altos de anticuerpos monoclonales [112]. Los resultados de los estudios de fase 2b/3, se desarrollan también a través de la red HVTN y sus resultados se esperan a lo largo de los próximos 3 años.

Por último, recalcar la complejidad del diseño de nuevos ensayos clínicos de vacuna preventiva tras la progresiva implementación de PrEP como medida de prevención en población con alto riesgo de adquisición del VIH, tanto a nivel de tamaño muestral, implementación y cuestiones éticas.

El desarrollo de una vacuna terapéutica pretende conseguir el control o la erradicación completa del VIH del organismo sin necesidad de tomar TAR. Dicho objetivo debe conseguirse mediante una estrategia que sea igual (o mejor) que el TAR, tanto a nivel de costes y accesibilidad, pero, sobre todo, de seguridad, lo cual pone el listón de la no-inferioridad muy alto.

Uno de los principales obstáculos para el desarrollo de una vacuna terapéutica es también la diversidad viral, a los subtipos virales hay que añadir que parte de la variabilidad se produce por adaptación inmunológica. El VIH muta y se escapa con relativa facilidad a la presión ejercida por los linfocitos T citotóxicos (LTC) mediados por las moléculas de HLA individual. Por ello, las vacunas terapéuticas deben ser efectivas en diferentes lugares con diferentes virus circulantes y en poblaciones de fondo genético muy dispar [113]. Para combatir tal inmensa diversidad, nuevos diseños de inmunógenos se basan en intentar reeducar la respuesta inmunológica VIH específica contra aquellas regiones del VIH altamente conservadas entre los diferentes subtipos virales responsables de generar respuestas citotóxicas altamente funcionales independientemente del HLA [114] [115] y están actualmente en fases clínicas de desarrollo.

Otro gran obstáculo en el campo de la cura del VIH radica en el relativo grado de inmunodeficiencia de las personas con infección por el VIH. Niveles elevados de inflamación crónica provocan un agotamiento inmunológico persistente que limita de forma significativa la funcionalidad de los LTC y la longevidad de las respuestas que se inducen con las vacunas. Es por ello que frecuentemente vemos que las fases clínicas iniciales de nuevos candidatos vacunales se realizan en grupos de pacientes tratados en las fases más tempranas de la infección por VIH, cuyos niveles de escape viral y agotamiento inmunológico son más bajos que tras años de infección crónica. Es de esperar que, con los nuevos avances en el campo de las inmunoterapias en el campo de la oncología y las enfermedades autoinmunes, se explore la combinación de vacunas terapéuticas con agentes inmunomoduladores de la respuesta inmunológica.

Por último, hay que destacar el reservorio viral -formado por células latentemente infectadas por el VIH y relativamente invisibles al sistema inmunitario- como fuente

principal del rebote viral una vez se interrumpe el TAR. Muy probablemente, no se podrá conseguir una erradicación ni una cura funcional del VIH sin eliminar o conseguir unos niveles muy bajos de reservorio viral a la vez que se induce una respuesta inmunológica altamente funcional y duradera [116].

Conclusión

La enorme diversidad viral y la hipermutación somática que se requiere para inducir anticuerpos con amplia capacidad neutralizante hacen que el desarrollo de vacunas preventivas eficaces contra las diferentes cepas virales sea extremadamente difícil. De forma alternativa, resultados prometedores en modelos de primates sugieren que la administración pasiva de anticuerpos monoclonales podría tener una elevada eficacia protectora.

¿Hasta dónde debemos ir con profilaxis en conductas de riesgo?

D. Pep Coll

Actualmente disponemos de herramientas preventivas de probada efectividad, que debemos utilizar si realmente queremos acabar con la epidemia del VIH. Una importantísima y relativamente nueva herramienta, que está cambiando el paradigma de la prevención, es la profilaxis pre-exposición (PrEP).

Hasta hace algo más de 7 años, la principal herramienta preventiva disponible era el preservativo, gracias al cual se han evitado infinidad de infecciones por VIH, pero sin que hayamos conseguido parar el flujo de nuevas infecciones.

Actualmente sabemos que la combinación de dos antirretrovirales (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina) puede evitar la infección en personas expuestas al VIH, con una efectividad cercana al 100%, siempre que haya una correcta adherencia a la medicación. Es la denominada PrEP oral, que ha sido aprobada en el Sistema Nacional de Salud y que constituía la gran asignatura pendiente de nuestro sistema. Es tal la evidencia disponible sobre la eficacia de la PrEP, que su recomendación [117] está incluida en la mayoría de guías clínicas: la primera fue publicada por *Centers for Disease Control and Prevention* de EE.UU. en el 2014. En el 2015, la Organización Mundial de la Salud establece que la PrEP debe ofrecerse a todos aquellos grupos de población con mayor riesgo de infección por el VIH. Señala que la PrEP debe ser una opción de prevención adicional al uso del preservativo, promoción de la prueba del VIH y consejo asistido, tratamiento como prevención, circuncisión masculina y estrategias de reducción de daños en personas que se inyectan drogas.

Otras guías, como la de *European AIDS Clinical Society* y la de GeSIDA [118] recomiendan también la PrEP en aquellas personas que puedan tener mayor riesgo de infección [119].

El Comité de Bioética de España se ha mostrado favorable a la introducción de la PrEP, [120] afirmando que es ético su financiamiento. Entiende que se trata de un caso similar a otros, como el del tabaco, señalando que “en ningún momento del debate de la lucha contra el tabaco se planteó la opción de limitar o excluir el acceso a la asistencia sanitaria por parte de aquellos que irresponsablemente habían puesto en juego su salud con el consumo del tabaco”. Eso significa que no podemos negar el acceso a una potente herramienta preventiva a una persona porque mantiene

conductas de riesgo, o mejor dicho lo que etiquetamos como tales, con toda la carga estigmatizante que puede conllevar.

Es importante señalar que las personas que buscan la PrEP lo hacen porque quieren protegerse, y que en general lo que desean es una vida sexual más sana, sin la amenaza permanente del VIH. Recordemos que, según la Organización Mundial de la Salud, la salud sexual no es solamente la ausencia de enfermedad sino también un estado de bienestar físico, emocional, mental y social en relación con la sexualidad. Y la PrEP demuestra que los usuarios pueden tener una vida sexual más placentera.

Pero todavía se oyen voces argumentando que hay que tener mucha cautela con la PrEP porque ésta va a “abrir la puerta a la promiscuidad” y se abandonará el uso del preservativo, con todas sus consecuencias. Es cierto que existe una preocupación sobre el posible aumento de la incidencia de otras ITS debido a la denominada “compensación de riesgo”, es decir, la adopción de conductas con mayor riesgo (no uso del preservativo, mayor número de parejas sexuales...). A este respecto hay que señalar que, aunque en la mayoría de los ensayos clínicos de PrEP no se ha observado dicha “compensación de riesgo”, hay estudios de implementación en donde sí que se observa un incremento de ITS. En cualquier caso, debemos tener en cuenta que este incremento ya se viene registrando en España y otros países desde años antes de la implantación de la PrEP, con lo que no puede atribuirse a la PrEP este incremento de ITS, o al menos no en su totalidad. Hay otros factores que pueden influir en este aumento.

Lo que debe hacerse es aplicar estrategias para contrarrestar este posible aumento. Una de estas estrategias es el cribado periódico de ITS, que permite una detección y tratamiento precoz de éstas, muchas de ellas asintomáticas, contribuyendo así a cortar la cadena de transmisión. En este sentido, algunos estudios demuestran mediante modelajes que si se realizan estos cribados periódicos se puede reducir la incidencia de ITS. Sabemos además que la existencia de ITS aumenta el riesgo de infección por VIH, lo que apoya aún más la recomendación de estos cribados.

Hay que remarcar que la PrEP no consiste únicamente en la administración del fármaco, sino que incluye también el seguimiento de los usuarios, lo que constituye una excelente oportunidad para mantener el contacto de éstos con los servicios de salud, permitiendo la realización de cribados de ITS, consejo asistido y educación para la salud sexual, detección de otros problemas de salud, como por ejemplo el consumo de drogas.

Así pues, la PrEP no es sinónimo de abandono del preservativo, que debe seguir jugando un papel importante, sino que constituye una potente herramienta preventiva en el marco de una estrategia más amplia y holística de prevención. En estos momentos iniciales de la implementación de la PrEP en nuestro Sistema Nacional de Salud es fundamental promocionar y facilitar su acceso a todas aquellas personas que están en riesgo de infección por el VIH. Para ello es necesario proporcionar una adecuada información a la población, especialmente la potencial beneficiaria, pero también es necesario sensibilizar y formar a los profesionales sanitarios sobre la PrEP.

El reto es poner en marcha y reforzar todas las estrategias preventivas de demostrada efectividad. Si somos capaces, podremos reducir drásticamente las infecciones por

VIH, tal como ya se está observando en aquellos lugares en donde se están llevando a cabo estas estrategias.

Conclusión

La profilaxis pre-exposición (PrEP) con fármacos antirretrovirales está demostrando una altísima efectividad en la prevención del VIH. Los posibles “efectos secundarios”, como un incremento de Infecciones de Transmisión Sexual, no son motivo para no recomendarla, sino para buscar estrategias que contrarresten este potencial efecto.

¿Podría resumir las aportaciones de los grandes grupos de agentes antivirales?

D. Esteban Martínez

Existen cuatro grandes grupos de agentes antivirales que se han utilizado en el tratamiento de la infección por VIH: análogos de nucleósidos (AN), inhibidores de proteasa (IP), no análogos de nucleósidos (NAN), e inhibidores de integrasa. Todos ellos han tenido un papel muy importante a lo largo de la historia [76].

Los AN constituyeron el inicio del tratamiento de la infección por VIH. Primero se usaron como monoterapia, y luego en biterapia e incluso en tratamientos triples. Sin embargo, la supresión de la replicación viral era subóptima y el beneficio clínico era limitado. La toxicidad tenía un mecanismo común de disfunción mitocondrial con manifestaciones clínicas variadas. La gran mayoría de los regímenes antirretrovirales han incluido AN. Los AN son componentes del tratamiento antirretroviral estándar.

Los IP cambiaron la historia natural de la infección por VIH. Su farmacocinética fue mejorada con la potenciación con ritonavir a dosis baja y posteriormente con cobicistat. La potenciación permitió a los IP tener una barrera genética alta de tal manera que no se generasen mutaciones de resistencia, pero también les confirió un mayor riesgo de interacciones. La toxicidad de los IP ha sido generalmente digestiva y metabólica. Gracias a su potencia y a su barrera genética, los IP fueron precursores de las pautas con menos de tres fármacos.

Los NAN han tenido una mejor tolerabilidad y menos riesgo de interacciones que los IPs. Además, tienen una vida media larga que permite su dosificación sencilla. A diferencia de otros grupos, los fármacos del grupo de NAN se han podido tomar generalmente una vez al día. Además, su vida media prolongada ha permitido que la supresión de la replicación viral pueda mantenerse mejor que con los IPs en casos de adherencia subóptima ocasional. Por eso, se han usado preferentemente a los IP en primeras líneas de tratamiento durante muchos años. Sin embargo, su baja barrera genética es responsable de la aparición de mutaciones de resistencia cuando la replicación viral no está suprimida. La toxicidad de familia es hipersensibilidad y en el caso de efavirenz alteraciones neuropsicológicas que pueden aparecer tardíamente. [93]

Los Inhibidores de la Integrasa reúnen características favorables tanto de IP (barrera genética, potencia) como de los NAN (sencillez, tolerabilidad), pero además tienen más rapidez en su efecto de supresión virológica, mejor tolerabilidad a largo plazo, y apenas riesgo de interacciones. Son los componentes del tratamiento antirretroviral preferente

en la actualidad. Su toxicidad incluye alteraciones neuropsicológicas, generalmente leves y transitorias y aumento de peso.

Conclusión

Los análogos de nucleósidos son componentes habituales del tratamiento antirretroviral. Los Inhibidores de preteasa tienen una potencia y una barrera genética altas. Los fármacos, no análogos de nucleósidos tienen una vida media larga y una dosificación sencilla. Finalmente, los inhibidores de la integrasa tienen características favorables tanto de IP como de los NAN, pero además tienen más rapidez en su efecto de supresión virológica, mejor tolerabilidad a largo plazo, y apenas riesgo de interacciones.

Terapia antirretroviral parenteral: ¿cada cuánto tiempo? ¿Podría ser anual?

D. Miguel Górgolas

La terapia antirretroviral parenteral es ya, afortunadamente, una realidad. La administración de tratamiento parenteral de acción prolongada está disponible con mucho éxito para algunas enfermedades crónicas, como la esquizofrenia, o como método anticonceptivo. Son muchas las razones que apoyan su conveniencia para el tratamiento de la infección crónica de las personas que viven con VIH. Partiendo de la base de que el paciente no debe tener fobia a las inyecciones, el tratamiento parenteral tiene, "a priori", un gran número de ventajas frente al tratamiento oral. En primer lugar, cabe esperar que facilite la buena adherencia o buen cumplimiento terapéutico, dado que, de alguna manera, es una forma de tratamiento directamente observado administrado por personal sanitario. En segundo lugar, el hecho de no tener que tomar una medicación diaria permite que el paciente se "olvide" de la infección, pudiendo tener una vida absolutamente normal. En tercer lugar, es más que probable que permita una reducción del estigma que, desgraciadamente, todavía sufren muchos pacientes que, en ocasiones, pueden ser interpelados por el simple hecho de tener que tomar una medicación diaria.

En el momento actual el desarrollo más avanzado consiste en un tratamiento parenteral basado en la administración de dos fármacos, cabotegravir y rilpivirina, que comparten las características farmacocinéticas adecuadas para ser co-administrados y conseguir una elevada potencia antiviral, una lenta liberación y un aclaramiento metabólico bajo; hechos que permiten su administración cada 2 meses. Este tipo de tratamiento es denominado CARLA, acrónimo de CAbotegravir+Rilpivirina+ Long+ Acting.

El primer estudio de esta combinación, el ensayo LATTE-2 exploró la seguridad y la eficacia de la combinación como tratamiento de mantenimiento, así como la búsqueda de la dosificación óptima para los siguientes ensayos de fase III. Pacientes sin tratamiento antirretroviral previo recibieron un tratamiento de inducción de 20 semanas de duración con CAB+ABC/3T oral. Aquellos que alcanzaron una carga viral de VIH-1 <50 cop/mL fueron aleatorizados a una rama de tratamiento parenteral cada 4 semanas, otra rama cada 8 semanas y otra rama continuó con el tratamiento oral. La conclusión fue que CARLA demostró su capacidad para mantener la carga viral no detectable administrado cada 4 o cada 8 semanas [22]. Posteriormente, se realizó un ensayo en fase III (Ensayo Flair) en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, que recibieron un ciclo de inducción eficaz con DTG/ABA/3TC durante 20 semanas seguido de cabotegravir y rilpivirina oral durante 4 semanas, para pasar finalmente al tratamiento

parenteral. Aquellos enfermos que aceptaron participar en el estudio fueron aleatorizados a recibir CARLA cada 4 semanas o bien continuar con DTG/ABA/3TC oral. La eficacia de CARLA fue similar al tratamiento oral convencional y la tolerancia local de las inyecciones fue buena, siendo mejor tolerada en las sucesivas administraciones a lo largo del estudio [121]. Es de destacar que el 97% de los pacientes que aceptaron participar en el estudio y recibieron CARLA prefirieron la pauta intramuscular a la oral que habían tomado durante la inducción. Tan sólo tres pacientes del brazo de CARLA tuvieron un fracaso virológico confirmado con desarrollo de mutaciones de resistencia frente a NNRTI y INSTI. Los tres pacientes tenían el mismo subtipo (A1) una mutación basal en la INSTI (L74I) y concentraciones de ambos fármacos por debajo de las medias de la población tratada. El impacto de estos hallazgos se está investigando, pero no parece que vayan a modificar los buenos resultados obtenidos.

Dos estudios similares, pero con pacientes previamente tratados y con carga viral no detectable (Ensayos Atlas -cada 4 semanas- y Atlas 2M -cada 8 semanas-), es decir, estudios de "switch" o cambio, también han demostrado la no inferioridad de CARLA frente a diferentes pautas de tratamiento oral basadas en IPs, INNTI o Inhibidores de la integrasa. Igualmente, la satisfacción de los pacientes tratados con CARLA es muy alta. La frecuencia de molestias en el lugar de la inyección del fármaco fue alta en las primeras inyecciones, pero como en los ensayos previos, la tolerancia fue mejorando a lo largo del estudio. De nuevo, el número de fracasos virológicos confirmados en el grupo de CARLA fue muy bajo (1%), de tal forma que tan sólo tres pacientes presentaron mutaciones con resistencia a RPV, algunas archivadas desde el inicio del tratamiento [122, 123].

Los estudios Atlas y Flair de CARLA han conseguido demostrar que la adherencia de los pacientes ha sido muy elevada, consiguiendo que hasta el 98 % de las inyecciones se administraran dentro de la ventana de 7 días programada. Además, ninguno de los pacientes que recibieron el tratamiento más allá de los 7 días tuvo fracaso virológico. Finalmente, se exploró también la posibilidad de hacer un tratamiento oral transitorio, en el caso de que el paciente no pudiera recibir la dosificación intramuscular y el resultado del mismo ha sido satisfactorio[124]. Además, el estigma que padecen las personas que viven con VIH puede verse aliviado por la posibilidad de pasar de un tratamiento oral a un tratamiento inyectable, particularmente cuando su administración es de acción prolongada como CARLA [125].

Pero los avances no se quedan ahí, eso es tan sólo el comienzo. El ideal sería conseguir un tratamiento que pudiera administrarse, o mejor, autoadministrarse por vía parenteral, por ejemplo, subcutánea, o mediante un reservorio de liberación lenta, cada tres, seis o incluso doce meses. En este sentido hay tres moléculas en diferentes fases de desarrollo que podrían emplearse de esta manera. Un potente inhibidor de la cápside (GS-6207) con una vida media superior a 24 semanas y con actividad frente virus resistentes a otras familias de antirretrovirales, que podría administrarse por vía subcutánea. Este nuevo fármaco en desarrollo tiene muchas ventajas. En primer lugar, tiene un novedoso mecanismo de acción que actúa sobre diversas dianas en la función de la cápside; en segundo lugar, podría ser utilizado en pacientes previamente tratados con varias familias de antirretrovirales y con virus resistentes a las mismas; y, finalmente, debido a su larga vida media permitiría una administración, posiblemente, cada 6 meses. Los resultados hasta ahora permiten afirmar que una única dosis (entre 50 y 450 mg) de GS-6207 administrada por vía subcutánea tiene una potente actividad

antiviral, con una reducción entre 1,8 y 2,2 log₁₀ de copias/mL de carga viral en 10 días. Además, el fármaco fue seguro, con escasos efectos secundarios leves en la zona de inyección, lo que le hace un buen candidato para continuar con su desarrollo clínico [126] [127].

Se está estudiando un nuevo inhibidor de la translocación de la transcriptasa inversa (MK-8591) de enorme potencia antirretroviral, con una vida media superior a 180 días y que podría administrarse una vez al año mediante un implante. Esta molécula mantiene su actividad frente a virus con resistencias a otros inhibidores de la transcriptasa inversa, con mutaciones como K65R, M184V o M184I. Una única dosis de 10 mg consigue una reducción media de la carga viral del VIH-1 de 1.6 log en 7 a 10 días [128].

El principal reto que tienen por delante estos fármacos es valorar bien con qué otros medicamentos se combinan, con el fin de obtener un TAR realmente eficaz y que se pueda administrar una o dos veces al año. En este sentido, las industrias farmacéuticas tienen un doble reto, de un lado, conseguir el desarrollo de la molécula y, por otro, llegar a acuerdos con otras empresas para construir un combinado eficaz.

Finalmente, la administración de anticuerpos neutralizantes administrados por vía subcutánea o intravenosa de forma periódica pudiera ser otra opción de tratamiento parenteral, cuyos estudios preliminares ya han comenzado [129].

Conclusión

El tratamiento parenteral de la infección por el VIH es una realidad que se va a materializar muy pronto. Su eficacia es similar al tratamiento oral convencional y permite que los pacientes reciban la medicación, cada 8 semanas. La combinación de cabotegravir y rilpivirina es la más desarrollada hasta ahora, pero hay otras moléculas prometedoras en desarrollo.

Pautas con menos fármacos

D. Federico Pulido

Desde el año 1996, el tratamiento antirretroviral ha consistido en una combinación de tres fármacos. El motivo de este número se debía a la necesidad de conseguir una eficacia suficiente para suprimir la replicación viral, sin dar opción a la selección de posibles variantes virales portadoras de mutaciones de resistencia que condujeran al fracaso del tratamiento, manteniendo por tanto la supresión de forma indefinida. Como consecuencia, se lograba revertir el deterioro inmunológico, lo que llevó a un descenso espectacular de la morbi-mortalidad asociada a la infección por el VIH. Con los fármacos disponibles en aquel momento esto sólo se conseguía combinando tres fármacos, si bien es cierto que no todas las combinaciones de tres fármacos son igualmente eficaces.

La aparición en años posteriores de fármacos antirretrovirales más potentes y con una mayor barrera frente a las resistencias indujo a estudiar la posibilidad de utilizar combinaciones con menor número de fármacos. Esta estrategia de reducir el número de fármacos siempre que no conlleve pérdida de eficacia, venía motivada por la posibilidad de reducir toxicidades (aquellas derivadas del fármaco que deja de utilizarse) y de reducir el coste del tratamiento [130].

Los intentos de utilizar un único fármaco potente y con alta barrera a las resistencias (inhibidor de proteasa potenciado) no consiguieron igualar la eficacia antiviral que se alcanza con esos mismos fármacos en combinaciones triples para el mantenimiento de la supresión virológica. No obstante, la supresión si se mantenía en un elevado número de pacientes y en el reducido número de pacientes cuya carga viral repuntaba no se seleccionaban resistencias [131].

Las estrategias con dos fármacos han dado resultados heterogéneos, en función, fundamentalmente, de los fármacos utilizados en la combinación y del historial terapéutico del paciente [132]. En el momento actual tenemos evidencia procedente de grandes ensayos clínicos aleatorizados de que algunas combinaciones de dos fármacos presentan la misma eficacia para controlar la viremia en pacientes sin tratamiento previo (naïves) y/o para mantener el control virológico en pacientes con viremia suprimida, que las mejores pautas triples disponibles [133] [134].

Estas combinaciones de dos fármacos exitosas tienen en común la presencia de un fármaco con alta barrera frente a las resistencias (un inhibidor de proteasa potenciado) y/o un inhibidor de la integrasa de segunda generación, añadiendo como segundo fármaco un inhibidor de la transcriptasa inversa (análogo de nucleósido o no análogo de nucleósido [135].

En la actualidad, por tanto, disponemos de pautas antirretrovirales altamente (e igualmente) efectivas compuestas por dos o por tres fármacos, sin que la eficacia del régimen dependa del número de fármacos empleados, sino de qué fármacos se utilizan en la combinación. Debería darse por cerrada, por tanto, la discusión sobre el número necesario de fármacos [131] [132] para centrarnos en la eficacia y tolerancia que demuestra cada régimen específico.

Conclusión

Ya no es el número, sino el tipo de fármacos, lo que condiciona la efectividad del tratamiento antirretroviral. Disponemos en la actualidad de pautas con dos fármacos cuya eficacia y tolerancia permite su utilización en la práctica clínica.

¿Cuál es el futuro de la inmunoterapia?

D^a Maye Coiras

La progresión de la infección por VIH es muy dependiente del momento de inicio del TARc puesto que condiciona la conservación de una respuesta inmune funcional. De hecho, la linfocitopenia y desregulación inmune asociadas con la infección por VIH son responsables de la aparición de enfermedades oportunistas y del desarrollo de distintos tipos de tumores asociados al VIH. Precisamente durante el tratamiento antineoplásico de pacientes VIH+ con distintas inmunoterapias, se ha observado que algunas podrían ser útiles contra la persistencia viral al afectar a los mecanismos de latencia del VIH y activar una respuesta inmune antiviral específica [136].

Para abordar las distintas estrategias de inmunoterapia que podrían ser útiles para el control de la infección por VIH necesitamos considerar la diana central de la infección: los linfocitos T CD4+. El bloqueo de la unión del virus a la célula mediante anticuerpos neutralizantes es una herramienta inmunológica potencial para impedir la infección. Aproximadamente un 20% de los pacientes no tratados durante al menos 2 años

desarrollan anticuerpos neutralizantes de amplio espectro (bNAbs) que permiten la neutralización cruzada de distintos tipos de virus [137]. Esto se debe a la maduración continua de la afinidad frente a epítomos conservados y accesibles de Env que evolucionan a consecuencia de la presión inmunológica. El 1% de los pacientes que desarrollan bNAbs son controladores de élite. Entre las principales funciones de los bNAbs están la neutralización de los virus y la actividad antiviral dependiente de Fc, como es la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) [138]. bNAbs como VRC01, 3BNC117 y 10-1074 han demostrado ser seguros y bien tolerados tras infusión endovenosa [139] [140] [141]. Inducen una reducción significativa de la viremia y precisan una administración menos continuada que el TARc. Sin embargo, la protección que inducen no es duradera por lo que se precisan infusiones periódicas. Además, deben administrarse combinaciones de varios bNAbs para mejorar la eficacia y evitar la aparición de variantes resistentes y es necesario evaluar previamente si las variantes víricas del paciente son sensibles a la combinación de bNAbs [142] [143]. Por otro lado, los bNAbs se pueden utilizar para la generación de vacunas de manera inversa y se está considerando desarrollar estrategias de terapia génica alternativa a la vacuna [143] [144].

Por otro lado, los mecanismos de infección desarrollados por el VIH conducen a un estado de inmunosupresión que dificulta una respuesta inmune eficaz. En este sentido, la expresión de moléculas relacionadas con el control inmune como CTLA-4 o PD-1/PD-L1 han sido descritas como posibles responsables de esta disfunción inmune durante la infección. De hecho, la expresión de estas moléculas aumenta durante la infección crónica y las células PD-1+ contienen más cantidad de DNA y RNA viral [145, 146]. Por tanto, inhibidores del punto de control inmune (IPCs) podrían ser útiles para potenciar una respuesta antiviral y antitumoral y ya han sido utilizados para tratar algunas neoplasias relacionadas con VIH [147]. Los fármacos anti-PD-L1 parecen aumentar de forma transitoria la transcripción viral en CD4, seguido por una reducción del RNA viral en plasma [136]. La combinación de pembrolizumab con agentes que revierten la latencia (LRAs), como briostatina, aumentaría la replicación del VIH a partir de las células del reservorio sin producir su activación y proliferación [146].

Para mejorar la visibilidad de las células del reservorio es necesario identificar marcadores específicos. CD30 es un marcador de células infectadas en latencia pero transcripcionalmente activas por lo que podría ser una diana terapéutica para la erradicación del VIH-1 [147]. De hecho, el tratamiento con el antineoplásico anti-CD30 brentuximab vedotina se ha asociado con una reducción de la viremia plasmática [148]. Por otro lado, la proliferación homeostática del reservorio por citoquinas como IL-7 es uno de los principales obstáculos para la erradicación del VIH-1. Los niveles de IL-7 aumentan durante la linfocitopenia asociada al VIH y disminuyen con la reconstitución inmune, por lo que la administración de IL-7 a pacientes avirémicos aumenta la carga viral y la actividad CD8 [136]. IL-15, otra citoquina proliferativa que se produce durante la infección aguda, también puede inducir la estimulación de células NK y la proliferación de linfocitos T CD8+ para la destrucción de CD4 infectadas en latencia [149].

Por último, los inhibidores de tirosin-kinasas (ITKs) utilizados para el tratamiento de leucemia mieloide crónica, han demostrado tener un potente efecto antiviral frente al VIH actuando sobre diferentes tipos celulares: impiden la infección ex vivo de CD4 mediante la preservación del factor inmune innato antiviral SAMHD1; interfieren con la

proliferación homeostática de CD4 inducida por IL-2 e IL-7, lo cual podría impedir el recambio del reservorio; e inducen una mayor actividad citotóxica mediante el aumento de las poblaciones de células CD56+ y TCR+ [150] [151] [152].

Conclusión

La inmunoterapia se debe considerar una herramienta muy importante para el control de la infección por VIH. Los nuevos avances en la terapia con anticuerpos neutralizantes y su aplicación al desarrollo de una vacuna son esperanzadores, aunque aún deben solucionarse algunos problemas relacionados con su estabilidad y eficacia. Por otro lado, fármacos que potencian la respuesta inmune como inhibidores del punto de control inmune podrían hacer visibles las células del reservorio para el sistema inmunitario y potenciar el efecto antiviral de células citotóxicas, al igual que los inhibidores de tirosin-kinasa. Por tanto, la mejora de la respuesta inmune es esencial para la cura funcional del VIH al ejercer un mejor control del reservorio.

¿Cuál es el futuro de los especialistas en VIH?

D. José Ignacio Bernardino

Tras la plena implementación de la profilaxis pre-exposición, el diagnóstico precoz, el inicio de tratamiento rápido y la instauración de estrategias preventivas combinadas las nuevas infecciones por VIH irán disminuyendo poco a poco. Como ya se ha demostrado en otras ciudades como Londres, París o San Francisco, los especialistas de las unidades de VIH deben liderar estas iniciativas junto con el resto de los agentes sanitarios implicados y los responsables de la salud pública. Un objetivo ineludible y factible es conseguir la cifra de cero infecciones nuevas por VIH en España.

Con la disminución de las nuevas infecciones por VIH pudiera llevar a cuestionarse la necesidad de unidades especializadas en infección VIH. El estigma asociado a la infección, por desgracia aún muy presente en nuestra sociedad, junto con el escaso conocimiento general sobre la infección VIH, incluso entre los profesionales sanitarios, hará necesaria la continuidad de unidades especializadas. No podemos olvidar que una parte significativa de las nuevas infecciones proceden de poblaciones vulnerables como las mujeres trans-género, los usuarios de drogas por vía parenteral y los inmigrantes ilegales, adolescentes con riesgo de exclusión social frecuentemente excluidos del sistema sanitario y que reciben atención sociosanitaria en centros comunitarios, clínicas de enfermedades de transmisión sexual, centros de atención al usuario de drogas y unidades especializadas en infección VIH. El mantenimiento de estos centros es esencial para la atención sociosanitaria de estos colectivos.

En el momento actual la esperanza de vida de los infectados por VIH es similar a la de la población general por lo que el número personas con infección VIH en seguimiento en las unidades será cada vez mayor y esto traduce un cambio en las necesidades asistenciales. El envejecer con infección VIH, las comorbilidades asociadas a ese proceso, y en definitiva la cronicidad en las diferentes patologías que pueden confluir en la persona con infección VIH hace necesario un abordaje multidisciplinar que debe ser coordinado por el especialista en infección VIH. Este nuevo panorama es una oportunidad única para liderar la transformación del sistema sanitario de un modelo caduco y tremendamente caro basado en la enfermedad aguda a un modelo más

acorde con los tiempos modernos que es el modelo de cuidados crónicos. En estos modelos es esencial situar al paciente en el centro de la atención sanitaria. Un modelo en el que los agentes implicados se coordinen y focalicen sus cuidados en torno al paciente, compartiendo los mismos sistemas de información con canales de comunicación multidireccionales y recíprocos entre paciente, profesionales y administración es una asignatura pendiente en muchos lugares de nuestro país. La eliminación de la fragmentación existente entre niveles asistenciales y diferentes profesionales sanitarios y el uso creciente de las nuevas tecnologías y la revolución de la e-health ayudará a hacer más eficiente el sistema y favorecer el autocuidado con una mayor corresponsabilidad y participación más activa del paciente en la gestión de su salud[153, 154].

Los ingentes esfuerzos por parte de los científicos en el desarrollo de la vacuna contra el VIH y la erradicación de la infección hacen imprescindible la colaboración estrecha entre clínicos especialistas en la infección VIH e investigadores de ciencia básica.

Los especialistas en la infección por VIH junto con el resto de profesionales sanitarios y agentes comunitarios seguimos trabajando incansablemente hasta conseguir la cifra de 0 nuevas infecciones por VIH en España, eliminar el estigma asociado a la infección y la no imposible, aunque aún lejana, erradicación de la infección por VIH.

Conclusión

En los próximos años seguirá siendo indispensable la existencia de unidades especializadas en la infección por VIH. Se pasará, sin embargo, de un modelo actual, agotado y centrado en el paciente agudo, a un modelo más eficiente centrado en los cuidados al paciente crónico. Los especialistas deberán seguir contribuyendo a mantener el alto nivel en la investigación sobre la infección VIH.

¿Qué queda pendiente en los países de renta alta?

D. Santiago Moreno

El tratamiento que actualmente se prescribe a las personas con infección por VIH se acerca a lo óptimo, tanto si se considera en términos absolutos como relativos en comparación con el tratamiento de otras enfermedades crónicas. La infección por VIH se encuentra entre las enfermedades para las que se dispone de un tratamiento con mayor tasa de eficacia terapéutica y menos efectos tóxicos y con mayor repercusión sobre el estado de salud de quien lo recibe. El tratamiento antirretroviral no solo ha logrado que las persona con infección por VIH tengan unas expectativas de vida similares a las de la población no infectada por VIH, sino que lo logran con una buena calidad de vida sin limitaciones que podrían derivar de la propia enfermedad o de la medicación.

En la situación que nos encontramos es difícil mejorar el tratamiento de la enfermedad. Las perspectivas de la administración de fármacos de acción prolongada que permitirán en breve dosificaciones en intervalos prolongados de varias semanas o meses supondrán sin duda una mejora, pero no un cambio drástico. La mejora del tratamiento antirretroviral no es realmente la asignatura más importante que tenemos pendiente, ni es tampoco la más acuciante. La ambición más inmediata que se antoja es conseguir un método curativo de las personas infectadas y, todavía más ambicioso, la disponibilidad de una vacuna cuya administración a las personas en riesgo impidiera su contagio.

Estas son, sin duda, dos cuestiones pendientes en la lucha contra el VIH en países industrializados y a nivel global. Su logro no se vislumbra en un horizonte próximo y tenemos que enfrentarnos, por tanto, a problemas más inmediatos aún por resolver.

La realidad que vivimos como sociedad y la que particularmente viven las personas con infección por VIH requiere soluciones a cuestiones identificadas, bien conocidas, pendientes de una solución. Son cuestiones que tienen que ver con el control de la epidemia en nuestro entorno y con mejorar la calidad de vida de las personas que padecen la infección. En los países industrializados sigue existiendo un riesgo elevado de transmisión del VIH entre personas con prácticas de riesgo, fundamentalmente relaciones sexuales no protegidas, pero también en los usuarios de drogas inyectadas que comparten el material de inyección. Cualquiera que sea la vía, la transmisión se produce fundamentalmente a partir de personas que no se saben infectadas y que, por tanto, no reciben tratamiento antirretroviral. La identificación de las personas infectadas y la administración de tratamiento antirretroviral para conseguir el control de la replicación vírica podría detener la transmisión, disminuir la incidencia de nuevos casos de infección y, en conjunto, controlar la epidemia con todos los beneficios asociados [155]. Resulta difícil entender que, habiéndose demostrado los beneficios del diagnóstico y tratamiento de las personas infectadas, no se hayan puesto en marcha los procedimientos necesarios para lograr este objetivo. A día de hoy, la mayor parte de los países, incluida España, confían el diagnóstico en la identificación de antecedentes o prácticas de riesgo, lo que a todas luces se ha mostrado insuficiente.

En este sentido de lograr controlar la epidemia, es preciso señalar que la medida propuesta de identificación lo más precozmente posible de todas las personas infectadas y su tratamiento, con ser la más importante, no es suficiente. Mientras eso ocurre se hacen necesarias otras medidas que vayan limitando la transmisión del virus. También para eso se ha descrito un método eficaz de prevención. La profilaxis pre-exposición (PrEP) ha mostrado eficacia en prevenir la infección de personas no infectadas que mantienen prácticas de riesgo no solo en los ensayos clínicos, sino también en la vida real. Experiencias recientes a nivel poblacional, han mostrado que la administración de PrEP se asocia con una disminución significativa de la incidencia de infección por VIH, independientemente del porcentaje de pacientes con carga viral indetectable [156]. En España, se ha aprobado esta medida.

La mejora de la calidad de vida de las personas con infección por VIH que supone otro asunto pendiente no tiene que ver con la que se asocia con el estado de salud. Las personas que reciben tratamiento antirretroviral gozan de salud que les permite llevar una vida social, familiar y laboral normal. La calidad de vida que les falta es la relacionada con el estigma que se les asigna por el hecho de ser VIH-positivo y la discriminación que sufren a muchos niveles creando auténticas desigualdades sociales [157]. De nuevo, resulta inexplicable que en países “del primer mundo” padecer una enfermedad crónica pueda convertirse en motivo de discriminación. En este caso, el modo de combatirlo es más complejo, pero sin duda es donde una sociedad como la nuestra tiene más posibilidades de demostrar la capacidad de resolución de problemas no fáciles que afectan a un gran número de personas.

Conclusión

En los países de nuestro entorno, la infección por VIH presenta todavía retos a los que no se ha dado solución. Más allá del escaso margen de mejora de la terapia

antirretroviral o la consecución de las deseadas curación y vacuna del VIH, la sociedad y las personas con infección por VIH necesitan medidas para lograr objetivos urgentes. El control de la epidemia en un medio como el nuestro puede conseguirse si se aplican medidas de eficacia conocidas, como son el diagnóstico precoz y el tratamiento de las personas infectadas, y junto con ellos se administra PrEP a todas las personas con indicación. Además, combatir el estigma y la discriminación que aún sufren las personas que son VIH-positivo es el segundo aspecto importante que aún les queda pendiente a todos los países del primer mundo.

¿Qué aspectos éticos resaltaría? ¿Qué reflexiones desde el punto de vista de la ética se plantean?

D. Diego Gracia

No es posible hablar de la ética en relación al VIH sin recordar lo que fueron los años heroicos en los que el diagnóstico del SIDA clínico significaba la sentencia de muerte en un plazo por lo general no superior a los catorce meses. Es lo que sucedió durante la mayor parte de la década de los años 80. Además de ser una enfermedad aguda y mortal, su rápida difusión hizo que comenzara a catalogársela de “epidémica”, lo que disparó en los profesionales sanitarios y en la población en general un miedo incontrolado, que en ciertos casos llegó al pánico. En situación tan crítica, los conflictos se dispararon, y con ello también la reflexión ética. Era frecuente ver en las grandes revistas clínicas, como *New England Journal of Medicine*, *Annals of Internal Medicine*, *JAMA*, *Lancet* o *British Medical Journal*, artículos sobre ética en una proporción desconocida hasta entonces. En esos días no era infrecuente decir que sólo con el ejemplo del SIDA era posible explicar los principales capítulos de un curso completo de ética. Había muchos y muy graves problemas relacionados con un elemento clave de la actividad clínica: el diagnóstico. Así, la obligatoriedad o no de pedir permiso al paciente para realizarle la prueba diagnóstica, habida cuenta de que el profesional se consideraba en riesgo y por tanto se creía legitimado para saber si el paciente era seropositivo, incluso en contra de la voluntad de éste. Otro grave problema era el de la confidencialidad de los datos, sobre todo ante la necesidad de proteger a las parejas sexuales de los pacientes. No menos graves eran los problemas relacionados con el tratamiento: ¿estaban los profesionales sanitarios obligados a su asistencia, o podían alegar algún tipo de objeción? La propia OMS tuvo que intervenir recordando a los profesionales que estaban obligados a la asistencia, y que el riesgo era mínimo siempre y cuando tuvieran en cuenta las medidas recomendadas de protección. Otro grave problema era el de la universalización de los tratamientos cuando estos comenzaron a estar accesibles, dado su alto precio. No menos graves fueron los conflictos surgidos con la experimentación de nuevos fármacos antirretrovirales en los países de Asia y África. Y la enumeración podía continuar.

Hoy las cosas son muy distintas. La infección por VIH ha pasado de ser una enfermedad aguda a convertirse en crónica, de epidémica se ha transformado en endémica, y de verse como una cuestión de salud pública, ha ido transformándose en un problema de higiene privada. Esto último es algo sobre lo que pocas veces se reflexiona, y que sin embargo cobra cada vez mayor importancia. Por ello voy a centrar en este punto mi análisis.

La medicina occidental no ha contado con recursos terapéuticos, tanto médicos como quirúrgicos, verdaderamente eficaces, hasta entrado el siglo XIX. Fue entonces cuando aparecieron la Farmacología experimental y la Terapéutica farmacológica como disciplinas, y cuando la Cirugía empezó a tener éxito en su incursión en las tres cavidades del cuerpo humano, la abdominal, la torácica y la craneana, gracias a las tres grandes novedades introducidas en la segunda mitad de siglo: la antisepsia y asepsia, la anestesia y la hemostasia. Por primera vez en la historia el médico se vio con capacidad de curar enfermedades. Añádase a esto que, desde finales del siglo XVIII, como consecuencia del despotismo ilustrado, los gobiernos comenzaron a convertir la salud en objetivo político, lo que dio lugar al nacimiento de lo que primero se llamó Policía sanitaria y después Política sanitaria o Salud pública.

Esta revolución fue de tal categoría, que dejaron de interesar las estrategias desarrolladas por los médicos desde la Antigüedad hasta finales del siglo XVIII. Dado su escasísimo arsenal terapéutico, los médicos clásicos buscaron, sobre todo, promover la salud de las poblaciones mediante procedimientos muy sencillos y elementales de promoción de la higiene privada, es decir, de educación sanitaria. Basados en un tratado hipocrático titulado *Sobre los aires, las aguas y los lugares*, los médicos fueron elaborando un catálogo de seis grandes capítulos para la promoción de la higiene privada. Es lo que en la Edad Media se conoció con el nombre de catálogo de las *sex res non naturales*. Los seis capítulos eran: medio ambiente (aquello a lo que se refería el escrito hipocrático *Sobre los aires, las aguas y los lugares*), comida y bebida (*cibus et potus*), movimiento y reposo (*motus et quies*), sueño y vigilia (*somnus et vigilia*), excreciones y secreciones (*excreta et secreta*) y trastornos psíquicos (*affectus animi*). La gestión prudente de estos seis grandes capítulos era el mejor modo de promover la salud y prevenir la enfermedad. Sobre todo, la enfermedad crónica, porque esta tiene mucho que ver con la gestión imprudente de los hábitos de vida. Si una persona come en exceso con frecuencia, es casi seguro que acumulará sobrepeso, lo que a su vez le predispondrá para ciertas enfermedades crónicas, como puede ser el caso de la diabetes tipo II.

Como ya casi nadie recuerda esta historia, es conveniente señalar que ese catálogo gozó de total vigencia hasta finales del siglo XVIII, y que ha sido en los últimos doscientos años cuando ha ido perdiendo importancia en la estimación de los médicos, dado el avance de las técnicas diagnósticas y terapéuticas y el no menor incremento de la higiene pública, hasta prácticamente desaparecer. Sin embargo, sigue conservando toda su vigencia en el caso de las enfermedades crónicas, ya que éstas tienen las más de las veces como causa, precisamente, el desarreglo de las costumbres, es decir, de los hábitos de vida.

La infección por VIH es hoy una enfermedad crónica, una más entre las llamadas “enfermedades de transmisión sexual” (ETSs). También estas enfermedades tienen una larga historia, de la que quizá podemos aprender algo. Por ejemplo, podemos aprender del hecho de que se las llamara “enfermedades morales, secretas o vergonzosas”. Lo de enfermedades morales no se debía tanto a que atentaran contra las buenas costumbres, cuanto a que tenían por causa el desarreglo de lo que los latinos llamaban *mores*, costumbres. Eran enfermedades directamente relacionadas con los hábitos de vida. Por eso se las situaba, dentro del catálogo de las *sex res non naturales* antes citado, en el capítulo titulado *excreta et secreta*. No eran problemas exclusivamente médicos, sino asunto primariamente social y cultural. El ejemplo paradigmático de ETS

durante los siglos modernos fue la sífilis. Que comenzó a controlarse a comienzos del siglo XX con la aparición del primer quimioterápico de síntesis, el salvarsán, y a la que se consiguió dar el golpe de gracia a mediados de ese mismo siglo, con la aparición de la penicilina. Hasta tal punto fue revolucionario este hecho, que durante los años sesenta se asistió a un cambio profundo de los hábitos sociales y culturales conocido con el nombre de “revolución sexual”. Los viejos controles se fueron relajando, y de la “represión” se pasó a la permisión o “libertad sexual”. De un extremo se pasó al otro... Hasta que en 1981 apareció la infección por el VIH en el horizonte. Esta comenzó siendo una enfermedad muy aguda y agresiva, que debía controlar la medicina, evidentemente, a través de nuevas terapias. Y así ha sucedido. El ritmo de aparición de nuevos fármacos y su creciente eficacia, ha hecho cambiar drásticamente el panorama de esta enfermedad en el curso de muy pocas décadas. Pero no ha acabado con ella. Lo que hasta ahora se ha conseguido es transformarla de enfermedad aguda en crónica. Con lo cual parecería haber llegado el momento de echar mano de las estrategias que son más propias y resultan más eficaces en este tipo de enfermedades, las que tienen que ver con el régimen de vida y las prácticas de riesgo. Era el momento de haber recordado la vieja historia de las *sex res non naturales*. Pero para entonces ya se habían perdido los antiguos referentes históricos, a la vez que crecía el convencimiento de que esto de la infección por el VIH era un problema exclusivamente médico, o mejor, farmacológico. En vez de actuar sobre las prácticas de riesgo, bastaba con protegerse al utilizarlas mediante agentes químicos, físicos o farmacológicos.

Es dudoso que esa sea la única estrategia, y menos aún la más adecuada para controlar esta infección. Hay datos que resultan cuando menos alarmantes. Uno de ellos es el cambio en las prácticas de ocio, trasladadas de las horas diurnas a las nocturnas, en las que para resistir el cansancio de una noche en vela es necesario ingerir alcohol (“botellón”) y drogas estimulantes, que a su vez disminuyen el autocontrol, desinhiben la sexualidad y llevan a prácticas irresponsables que, además, tienden a practicarse en grupo, con lo que además se produce el efecto “manada”, en el que la responsabilidad individual se diluye en el interior de la dinámica grupal. Todo esto lleva a una gestión irresponsable del cuerpo, de los consumos y de la sexualidad. En ésta, de la “represión sexual” se pasa a la “desinhibición sexual”, que utiliza a la otra persona como objeto, o como diría Kant, como puro “medio” y no como “fin” en sí misma. Los humanos somos seres morales y no meramente naturales, precisamente porque tenemos la condición de “fin” y no de puro “medio” que pueda usarse al puro antojo de los demás. La sexualidad, como el alimento y como las bebidas alcohólicas, hay que saberla gestionar prudentemente. Prudencia es capacidad de autocontrol, y es responsabilidad en la gestión de los actos y de la vida. Y es también salud, salud privada, algo que es preciso promover a través de la educación; de la educación en general, y también por medio de la educación sanitaria. Los profesionales sanitarios son también educadores, y en cuestiones como las que aquí analizamos, educadores imprescindibles. El objetivo de la medicina es no solo curar las enfermedades, sino promover la salud y la gestión prudente y responsable del cuerpo. En un momento en el que nos acercamos al ideal de la medicina de precisión o medicina personalizada, no podemos olvidar que no habrá medicina personalizada sin educación de las personas en la gestión responsable y prudente de su cuerpo y su sexualidad. Algo que sabían muy bien los médicos antiguos, y que el potencial terapéutico actual nos está haciendo, desafortunadamente, olvidar.

Conclusión

La eficacia enorme de la terapéutica, tanto farmacológica como quirúrgica, y la importancia sanitaria de los programas de salud pública y política sanitaria, está haciendo olvidar algo que en la medicina tradicional constituía el objetivo más importante de la actuación del profesional, la educación y promoción de la higiene privada. Algo que merece la pena recordar en este momento, en el que la infección por VIH ha dejado de tener efectos agudos y potencialmente mortales, para convertirse en una enfermedad crónica, en la que resulta esencial que los pacientes aprendan a gestionar prudente y responsablemente su cuerpo, normalizando sus conductas y evitando prácticas de riesgo.

A efectos de transparencia, le informamos de que GSK ha colaborado en la financiación de la presente publicación. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK. GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.

Bibliografía

1. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1996;45(34):729-33.
2. Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1981;30(33):409-10.
3. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1981;30(25):305-8.
4. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1981;30(21):250-2.
5. Broder S, Gallo RC. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. The New England journal of medicine. 1984;311(20):1292-7. DOI: 10.1056/nejm198411153112006
6. Sarngadharan MG, DeVico AL, Bruch L, Schüpbach J, Gallo RC. HTLV-III: the etiologic agent of AIDS. Princess Takamatsu Symp. 1984;15:301-8.
7. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science (New York, NY). 1984;224(4648):497-500. DOI: 10.1126/science.6200935
8. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science (New York, NY). 1984;224(4648):500-3. DOI: 10.1126/science.6200936
9. Schüpbach J, Popovic M, Gilden RV, Gonda MA, Sarngadharan MG, Gallo RC. Serological analysis of a subgroup of human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS. Science (New York, NY). 1984;224(4648):503-5. DOI: 10.1126/science.6200937
10. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, Schüpbach J, Gallo RC. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. Science (New York, NY). 1984;224(4648):506-8. DOI: 10.1126/science.6324345

11. Safai B, Sarngadharan MG, Groopman JE, Arnett K, Popovic M, Sliski A, et al. Seroepidemiological studies of human T-lymphotropic retrovirus type III in acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* (London, England). 1984;1(8392):1438-40. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)91933-0
12. Montagnier L, Chermann JC, Barré-Sinoussi F, Klatzmann D, Wain-Hobson S, Alizon M, et al. Lymphadenopathy associated virus and its etiological role in AIDS. *Princess Takamatsu Symp.* 1984;15:319-31.
13. Montagnier L, Gruet J, Chamaret S, Dauguet C, Axler C, Guétard D, et al. Adaptation of lymphadenopathy associated virus (LAV) to replication in EBV-transformed B lymphoblastoid cell lines. *Science* (New York, NY). 1984;225(4657):63-6. DOI: 10.1126/science.6328661
14. Stevenson RW. Magic Johnson Ends His Career, Saying He Has AIDS Infection; . *New York Times*, Section A, Page 1: BASKETBALL;. 1991;Nov. 8.
15. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *The New England journal of medicine.* 1987;317(4):185-91. DOI: 10.1056/nejm198707233170401
16. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. The New England journal of medicine.* 1994;331(18):1173-80. DOI: 10.1056/nejm199411033311801
17. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine.* 1997;337(11):734-9. DOI: 10.1056/nejm199709113371102
18. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME, et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nature medicine.* 1996;2(6):625-9. DOI: 10.1038/nm0696-625
19. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, García S, Rodríguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999).* 2005;40(1):96-101. DOI: 10.1097/01.qai.0000157389.78374.45
20. Killingley B, Pozniak A. The first once-daily single-tablet regimen for the treatment of HIV-infected patients. *Drugs of today* (Barcelona, Spain : 1998). 2007;43(7):427-42. DOI: 10.1358/dot.2007.43.7.1086178
21. Anónimo. Medicamentos genéricos en el tratamiento antirretroviral. Link en: http://gesida-seimcorg/wp-content/uploads/2019/01/gesida_16_genericos_cambios_2-2-1pdf. 2018.
22. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczar D, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2017;390(10101):1499-510. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)31917-7
23. Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mussig A, Allers K, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *The New England journal of medicine.* 2009;360(7):692-8. DOI: 10.1056/NEJMoa0802905

24. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine*. 2011;365(6):493-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1105243
25. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *The New England journal of medicine*. 2010;363(27):2587-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1011205
26. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *Jama*. 2016;316(2):171-81. DOI: 10.1001/jama.2016.5148
27. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10189):2428-38. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)30418-0
28. Anonimous. UNAIDS report. 2018.
29. Plan Nacional sobre el Sida D.G. de Salud Pública CelCNdE. Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. ISCIII. Madrid;. Link en: https://www.msbsgob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf. 2018.
30. Dirección General de Salud Pública Cel. Informe de Evaluación Plan Estratégico de Prevención y Control del VIH e ITS 2013-2016. Link en: https://www.msbsgob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/planesEstrat/informeEvaluacion_VDweb_12Dicbre18.pdf. 2018.
31. Dirección General de Salud Pública CelCNdEIdSCI. Estimación del Continuo de Atención del VIH en España, 2016. Madrid: Unidad de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. . Link en: https://www.msbsgob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf. 2019.
32. Kelly SL, Wilson DP. HIV Cascade Monitoring and Simple Modeling Reveal Potential for Reductions in HIV Incidence. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2015;69(3):257-63. DOI: 10.1097/qai.0000000000000655
33. Anonimus. Making the end of aids real: consensus building around what we mean by “epidemic control. UNAIDS report. 2017;Link: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/glion_oct2017_meeting_report_en.pdf DOI:
34. Anonimus. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. Link en: http://gesida-seimcorg/wp-content/uploads/2018/05/gesida_VIH_embarazopdf. 2018.
35. Bosque-Prous M, Brugal MT. [Harm reduction interventions in drug users: current situation and recommendations]. *Gaceta sanitaria*. 2016;30 Suppl 1:99-105. DOI: 10.1016/j.gaceta.2016.04.020

36. McCormack SM, Nosedá V, Molina JM. PrEP in Europe - expectations, opportunities and barriers. *Journal of the International AIDS Society*. 2016;19(7(Suppl 6)):21103. DOI: 10.7448/ias.19.7.21103
37. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10013):53-60. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)00056-2
38. Anonymous. New data on male circumcision and HIV prevention: policy and programme implications. WHO/UNAIDS Technical Consultation on male circumcision and HIV Prevention: research implications for policy and programming Montreux,. WHO,. 2007;Link: 1 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250574/WHO-HIV-2016.05-spa.pdf;jsessionid=F1200695B013984193A97828C423C513?sequence=1>
39. Spielberg F, Levine RO, Weaver M. Self-testing for HIV: a new option for HIV prevention? *The Lancet Infectious diseases*. 2004;4(10):640-6. DOI: 10.1016/s1473-3099(04)01150-8
40. Brown AE, Mohammed H, Ogaz D, Kirwan PD, Yung M, Nash SG, et al. Fall in new HIV diagnoses among men who have sex with men (MSM) at selected London sexual health clinics since early 2015: testing or treatment or pre-exposure prophylaxis (PrEP)? *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2017;22(25). DOI: 10.2807/1560-7917.Es.2017.22.25.30553
41. Delpech V. Elimination of HIV in the United Kingdom. *Revista multidisciplinar del Sida* 2018;6(14):12. 2018;Link <http://www.revistamultidisciplinardelsida.com/download/elimination-of-hiv-in-the-united-kingdom/>.
42. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *Jama*. 2016;316(2):171-81. DOI: 10.1001/jama.2016.5148
43. WHO. Prevalence of HIV among adults aged 15 to 49, 2017. . Link https://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/prevalence/en/. 2018.
44. World Health Organization. Estrategia mundial del sector de la salud contra las ITS/VIH 2016-2021. Hacia el fin de las ITS. WHO/RHR/16.09 © Link <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/es/>. 2016.
45. Ayerdi-Aguirrebengoa O, Vera-García M, Puerta-Lopez T, Raposo-Utrilla M, Rodríguez-Martin C, Del Romero-Guerrero J. To whom is HIV pre-exposure prophylaxis proposed? *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2017;35(5):299-302. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.06.006
46. Centro Nacional de Epidemiología IdSCI, Plan Nacional sobre el Sida-SG de Promoción de la Salud y Epidemiología. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH: Resultados 2016. Análisis de la evolución 2001-2016. Link -> <https://www.msbsgobes/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeEncuestaHospitalaria2016DEFpdf>. 2017.
47. Fuster-Ruiz de Apodaca MJ, Laguía A, Safreed-Harmon K, Lazarus JV, Cenoz S, Del Amo J. Assessing quality of life in people with HIV in Spain: psychometric testing of the Spanish

version of WHOQOL-HIV-BREF. Health and quality of life outcomes. 2019;17(1):144. DOI: 10.1186/s12955-019-1208-8

48. Edelman EJ, Gordon K, Justice AC. Patient and provider-reported symptoms in the post-cART era. AIDS and behavior. 2011;15(4):853-61. DOI: 10.1007/s10461-010-9706-z

49. Wilson NL, Azuero A, Vance DE, Richman JS, Moneyham LD, Raper JL, et al. Identifying Symptom Patterns in People Living With HIV Disease. The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : JANAC. 2016;27(2):121-32. DOI: 10.1016/j.jana.2015.11.009

50. Fuster-RuizdeApodaca MJ, Laguía A, Safreed-Harmon K, Lazarus JV, Cenoz S, Del Amo J. Assessing quality of life in people with HIV in Spain: psychometric testing of the Spanish version of WHOQOL-HIV-BREF. Health and quality of life outcomes. 2019;17(1):144. DOI: 10.1186/s12955-019-1208-8

51. Fuster-RuizdeApodaca MJ, Sánchez-Vega N, Galindo MJ, Marín-Jimenez I, de Toro J, Orozco-Beltrán D, et al. The Influence of Patient Experience with Healthcare on the Health-Related Quality of Life of People Living with HIV: An Observational Cross-Sectional Survey. Infect Dis Ther. 2019;8(3):369-82. DOI: 10.1007/s40121-019-0252-3

52. Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine. 2003;26(1):1-7. DOI: 10.1207/s15324796abm2601_01

53. Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. The New England journal of medicine. 2016;374(8):761-70. DOI: 10.1056/NEJMra1505256

54. Peters H, Francis K, Sconza R, Horn A, C SP, Tookey PA, et al. UK Mother-to-Child HIV Transmission Rates Continue to Decline: 2012-2014. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2017;64(4):527-8. DOI: 10.1093/cid/ciw791

55. Prieto LM, Gonzalez-Tome MI, Munoz E, Fernandez-Ibieta M, Soto B, Del Rosal T, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV-1 and risk factors for infection in Spain: 2000-2007. The Pediatric infectious disease journal. 2012;31(10):1053-8. DOI: 10.1097/INF.0b013e31826fe968

56. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2015;61(11):1715-25. DOI: 10.1093/cid/civ578

57. Jiménez De Ory S, González-Tomé MI, Fernández Mcphee C. Situación De Los Pacientes VIH De Transmisión Vertical Transferidos A Unidades De Adultos (CoRISpe-FARO). Poster 112 Congreso GESIDA 2018, Madrid. 2018.

58. Guillen S, Prieto L, Jimenez de Ory S, Gonzalez-Tome MI, Rojo P, Navarro ML, et al. Prognostic factors of a lower CD4/CD8 ratio in long term viral suppression HIV infected children. PloS one. 2019;14(8):e0220552. DOI: 10.1371/journal.pone.0220552

59. de Mulder M, Yebra G, Navas A, de Jose MI, Gurbindo MD, Gonzalez-Tome MI, et al. High drug resistance prevalence among vertically HIV-infected patients transferred from pediatric care to adult units in Spain. PloS one. 2012;7(12):e52155. DOI: 10.1371/journal.pone.0052155

60. Beatriz Ruiz MMB, Ana Martínez de Aragon, et al. . Effects of perinatalHIV-Infection on the corical Thickness in Young adulthood. AIDS 2019 in press. 2019.

61. Sainz T, Alvarez-Fuente M, Navarro ML, Diaz L, Rojo P, Blazquez D, et al. Subclinical atherosclerosis and markers of immune activation in HIV-infected children and adolescents: the CaroVIH Study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2014;65(1):42-9. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3182a9466a
62. Jimenez B, Sainz T, Diaz L, Mellado MJ, Navarro ML, Rojo P, et al. Low Bone Mineral Density in Vertically HIV-infected Children and Adolescents: Risk Factors and the Role of T-cell Activation and Senescence. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017;36(6):578-83. DOI: 10.1097/inf.0000000000001506
63. Carrasco I, Sainz Talia, Frick Marie Antoinette, et al. . Response to Direct Acting Antivirals for hepatitis C treatment in vertically HIV/HCV co-infected patients. . *Journal Viral Hepatitis* 2019.
64. Prieto LM, Fernandez McPhee C, Rojas P, Mazariegos D, Munoz E, Mellado MJ, et al. Pregnancy outcomes in perinatally HIV-infected young women in Madrid, Spain: 2000-2015. *PloS one*. 2017;12(8):e0183558. DOI: 10.1371/journal.pone.0183558
65. Cuellar-Flores I, Sainz T, Velo C, Gonzalez-Tome MI, Garcia-Navarro C, Fernandez-Mcphee C, et al. Impact of HIV on the health-related quality of life in youth with perinatally acquired HIV. *World journal of pediatrics : WJP*. 2019;15(5):492-8. DOI: 10.1007/s12519-019-00281-z
66. Schackman BR, Gebo KA, Walensky RP, Losina E, Muccio T, Sax PE, et al. The lifetime cost of current human immunodeficiency virus care in the United States. *Medical care*. 2006;44(11):990-7. DOI: 10.1097/01.mlr.0000228021.89490.2a
67. Anónimo. DOCUMENTO DE CONSENSO DE GeSIDA/PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. Link en: http://gesida-seimcorg/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1pdf. 2018.
68. Anónimo. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9635):293-9. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61113-7
69. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Annals of internal medicine*. 2007;146(2):87-95. DOI: 10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00003
70. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10(9) cells/L. *Annals of internal medicine*. 2003;139(10):810-6. DOI: 10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00008
71. Suarez-Garcia I, Gonzalez J, Berenguer J, Garcia F, Portilla J, Muga R, et al. Reasons for noncompliance with the national guidelines for initial antiretroviral therapy of HIV-infected patients in Spain, 2010-2015. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2019;37(9):580-7. DOI: 10.1016/j.eimc.2019.02.007
72. Ramiro MA, Llibre JM. Legal, ethical, and economic implications of breaking down once-daily fixed-dose antiretroviral combinations into their single components for cost reduction. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2014;32(9):598-602. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.06.008

73. Kumarasamy N, Solomon S, Chaguturu SK, Cecelia AJ, Vallabhaneni S, Flanigan TP, et al. The changing natural history of HIV disease: before and after the introduction of generic antiretroviral therapy in southern India. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(10):1525-8. DOI: 10.1086/497267
74. Gesida. Plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2019.
75. Gesida. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Medicamentos genéricos en el tratamiento antirretroviral. 2019. 2019.
76. Gesida. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2019). Link: http://gesida-seimcorg/wp-content/uploads/2019/01/gesida_DC_TAR_2019_v_finalpdf. 2019.
77. Nacional GyP. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana +. Link at ->http://gesida-seimcorg/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019pdf. 2019.
78. Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM, Weinstein MC, Pei PP, Freedberg KA, et al. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. *Annals of internal medicine*. 2013;158(2):84-92. DOI: 10.7326/0003-4819-158-2-201301150-00002
79. Papot E, Landman R, Louni F, Charpentier C, Peytavin G, Certain A, et al. Budget impact of antiretroviral therapy in a French clinic cohort. *AIDS (London, England)*. 2017;31(9):1271-9. DOI: 10.1097/qad.0000000000001467
80. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, Gatell JM, Lozano F, Santos JR, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS (London, England)*. 2011;25(14):1683-90. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283499cd9
81. Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ open*. 2013;3(8). DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003028
82. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PloS one*. 2012;7(2):e31591. DOI: 10.1371/journal.pone.0031591
83. Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G, et al. Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2014;19(5):501-13. DOI: 10.1111/tmi.12297
84. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-Analysis of Studies Comparing Single and Multi-Tablet Fixed Dose Combination HIV Treatment Regimens. *Medicine*. 2015;94(42):e1677. DOI: 10.1097/md.0000000000001677
85. Llibre JM, de Lazzari E, Molina JM, Gallien S, Gonzalez-Garcia J, Imaz A, et al. Cost-effectiveness of initial antiretroviral treatment administered as single vs. multiple tablet

regimens with the same or different components. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2018;36(1):16-20. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.07.006

86. Engsig FN, Gerstoft J, Helleberg M, Nielsen LN, Kronborg G, Mathiesen LR, et al. Effectiveness of antiretroviral therapy in individuals who for economic reasons were switched from a once-daily single-tablet regimen to a triple-tablet regimen. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2014;66(4):407-13. DOI: 10.1097/qai.0000000000000199

87. Beck EJ, Mandalia S, Sangha R, Youle M, Brettle R, Gompels M, et al. Lower healthcare costs associated with the use of a single-pill ARV regimen in the UK, 2004-2008. *PloS one*. 2012;7(10):e47376. DOI: 10.1371/journal.pone.0047376

88. Homar F, Lozano V, Martinez-Gomez J, Oyaguez I, Pareja A, Payeras A, et al. Cost analysis of HIV treatment and drug-related adverse events when fixed-dose combinations of antiretrovirals (FDCs) were stopped, versus continuation with FDCs. *Health economics review*. 2012;2(1):16. DOI: 10.1186/2191-1991-2-16

89. Rossi MC, Inojosa WO, Battistella G, Carniato A, Farina F, Giobbia M, et al. Desimplification to multi-tablet antiretroviral regimens in human immunodeficiency virus-type 1 infected adults: A cohort study. *World journal of clinical cases*. 2019;7(14):1814-24. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i14.1814

90. Krentz HB, Campbell S, Lahl M, Gill MJ. De-simplifying single-tablet antiretroviral treatments: uptake, risks and cost savings. *HIV medicine*. 2019;20(3):214-21. DOI: 10.1111/hiv.12701

91. Olalla J, Perez-Stachowski J, Tortajada B, Del Arco A, Marquez E, De la Torre J, et al. Efficacy and safety of the switch of Triumeq(R) to generic (abacavir + lamivudine) + Tivicay(R): data at 24 weeks. *BMC pharmacology & toxicology*. 2018;19(1):63. DOI: 10.1186/s40360-018-0252-z

92. Suarez-Garcia I, Ruiz-Alguero M, Garcia Yubero C, Moreno C, Belza MJ, Estebanez M, et al. Physicians' opinions on generic antiretroviral drugs and single-tablet regimen de-simplification for the treatment of HIV infection: a multicentre survey in Spain. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2020;75(2):466-72. DOI: 10.1093/jac/dkz439

93. (EACS) EACS. Guidelines Version 10.0 November. link at -> https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-100_finalpdf. 2019.

94. Leon A, Perez I, Ruiz-Mateos E, Benito JM, Leal M, Lopez-Galindez C, et al. Rate and predictors of progression in elite and viremic HIV-1 controllers. *AIDS (London, England)*. 2016;30(8):1209-20. DOI: 10.1097/qad.0000000000001050

95. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, Korthuis PT, Yehia BR, Rutstein RM, et al. Hospitalization Rates and Reasons Among HIV Elite Controllers and Persons With Medically Controlled HIV Infection. *The Journal of infectious diseases*. 2015;211(11):1692-702. DOI: 10.1093/infdis/jiu809

96. Crowell TA, Ganesan A, Berry SA, Deiss RG, Agan BK, Okulicz JF. Hospitalizations among HIV controllers and persons with medically controlled HIV in the U.S. Military HIV Natural History Study. *Journal of the International AIDS Society*. 2016;19(1):20524. DOI: 10.7448/ias.19.1.20524

97. Dominguez-Molina B, Leon A, Rodriguez C, Benito JM, Lopez-Galindez C, Garcia F, et al. Analysis of Non-AIDS-Defining Events in HIV Controllers. *Clinical infectious diseases : an official*

publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;62(10):1304-9. DOI: 10.1093/cid/ciw120

98. Pernas M, Tarancon-Diez L, Rodriguez-Gallego E, Gomez J, Prado JG, Casado C, et al. Factors Leading to the Loss of Natural Elite Control of HIV-1 Infection. *Journal of virology*. 2018;92(5). DOI: 10.1128/jvi.01805-17

99. Chereau F, Madec Y, Sabin C, Obel N, Ruiz-Mateos E, Chrysos G, et al. Impact of CD4 and CD8 dynamics and viral rebounds on loss of virological control in HIV controllers. *PloS one*. 2017;12(4):e0173893. DOI: 10.1371/journal.pone.0173893

100. Canoui E, Lecuroux C, Avettand-Fenoel V, Gousset M, Rouzioux C, Saez-Cirion A, et al. A Subset of Extreme Human Immunodeficiency Virus (HIV) Controllers Is Characterized by a Small HIV Blood Reservoir and a Weak T-Cell Activation Level. *Open forum infectious diseases*. 2017;4(2):ofx064. DOI: 10.1093/ofid/ofx064

101. Tarancon-Diez L, Rodriguez-Gallego E, Rull A, Peraire J, Vilades C, Portilla I, et al. Immunometabolism is a key factor for the persistent spontaneous elite control of HIV-1 infection. *EBioMedicine*. 2019;42:86-96. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.004

102. Li JZ, Segal FP, Bosch RJ, Lalama CM, Roberts-Toler C, Delagreverie H, et al. ART reduces T cell activation and immune exhaustion markers in HIV controllers. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019. DOI: 10.1093/cid/ciz442

103. Anónimo. UN Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), The Gap Report, 2014, available at: <https://www.refworld.org/docid/53f1e1604.html> [accessed 11 March 2020] The Gap Report. 2014.

104. Deeks SG, Lewin SR, Ross AL, Ananworanich J, Benkirane M, Cannon P, et al. International AIDS Society global scientific strategy: towards an HIV cure 2016. *Nature medicine*. 2016;22(8):839-50. DOI: 10.1038/nm.4108

105. 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. *The New England journal of medicine*. 2014;370(10):901-10. DOI: 10.1056/NEJMoa1300662

106. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, Mok HP, Peppas D, Salgado M, et al. HIV-1 remission following CCR5Delta32/Delta32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature*. 2019;568(7751):244-8. DOI: 10.1038/s41586-019-1027-4

107. Fauci AS, Folkers GK, Marston HD. Ending the global HIV/AIDS pandemic: the critical role of an HIV vaccine. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59 Suppl 2:S80-4. DOI: 10.1093/cid/ciu420

108. Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S. Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. *AIDS (London, England)*. 2006;20(16):W13-23. DOI: 10.1097/01.aids.0000247564.73009.bc

109. McCoy LE, Burton DR. Identification and specificity of broadly neutralizing antibodies against HIV. *Immunological reviews*. 2017;275(1):11-20. DOI: 10.1111/imr.12484

110. Pegu A, Borate B, Huang Y, Pauthner MG, Hessel AJ, Julg B, et al. A Meta-analysis of Passive Immunization Studies Shows that Serum-Neutralizing Antibody Titer Associates with Protection against SHIV Challenge. *Cell host & microbe*. 2019;26(3):336-46.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2019.08.014

111. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *The New England journal of medicine*. 2009;361(23):2209-20. DOI: 10.1056/NEJMoa0908492
112. Barouch DH, O'Brien KL, Simmons NL, King SL, Abbink P, Maxfield LF, et al. Mosaic HIV-1 vaccines expand the breadth and depth of cellular immune responses in rhesus monkeys. *Nature medicine*. 2010;16(3):319-23. DOI: 10.1038/nm.2089
113. Kawashima Y, Pfafferott K, Frater J, Matthews P, Payne R, Addo M, et al. Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature*. 2009;458(7238):641-5. DOI: 10.1038/nature07746
114. Mothe B, Llano A, Ibarrondo J, Daniels M, Miranda C, Zamarreno J, et al. Definition of the viral targets of protective HIV-1-specific T cell responses. *Journal of translational medicine*. 2011;9:208. DOI: 10.1186/1479-5876-9-208
115. Letourneau S, Im EJ, Mashishi T, Brereton C, Bridgeman A, Yang H, et al. Design and pre-clinical evaluation of a universal HIV-1 vaccine. *PloS one*. 2007;2(10):e984. DOI: 10.1371/journal.pone.0000984
116. Shan L, Deng K, Shroff NS, Durand CM, Rabi SA, Yang HC, et al. Stimulation of HIV-1-specific cytolytic T lymphocytes facilitates elimination of latent viral reservoir after virus reactivation. *Immunity*. 2012;36(3):491-501. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.01.014
117. Organization WH. WHO. WHO expands recommendation on oral pre-exposure prophylaxis of VIH infection (PrEP). 2015;(November). refere. 2015;Link at [https://www.who.int/hiv/pub/prep/policy-brief-prep-2015/en/\(WHO](https://www.who.int/hiv/pub/prep/policy-brief-prep-2015/en/(WHO) reference number: WHO/HIV/2015.48):2.
118. European AIDS Clinical Society (EACS). Guía Clínica Versión 9 Octubre de 2017. *Eur AIDS Clin Soc*. Link -> <https://www.eacsociety.org/files/guidelines-90-spanishpdf>. 2017.
119. Moreno S, Antela A, Garcia F, Del Amo J, Boix V, Coll P, et al. Executive summary: Pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV infection in adults in Spain: July 2016. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2017;35(6):377-83. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.11.016
120. López López MT dMJF, Alonso Bedate C, Bellver Capella V, Cadena Serrano F, de los Reyes López M, et al. . Informe del Comité de Bioética de España sobre la financiación pública del medicamento Profilaxis preexposición en la prevención del VIH (PrEP). Link -> http://assetscomitedebioeticaes/files/documentacion/es/Informe_PrEPpdf. 2017.
121. Chloe Orkin ea. ONG-ACTING CABOTEGRAVIR + RILPIVIRINE FOR HIV MAINTENANCE: FLAIR WEEK 48 RESULTS. Link at > <http://www.croiconference.org/sessions/long-acting-cabotegravir-rilpivirine-hiv-maintenance-flair-week-48-results>. 2019.
122. Susan Swindells ea. LONG-ACTING CABOTEGRAVIR + RILPIVIRINE AS MAINTENANCE THERAPY: ATLAS WEEK 48 RESULTS. link at -> <http://www.croiconference.org/sessions/long-acting-cabotegravir-rilpivirine-maintenance-therapy-atlas-week-48-results>. 2019.
123. Anónimo. Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults. US National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov. 2019;link at -> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299049>.

124. Teichner P ea. Patient Adherence to Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine Through 48 Weeks of Maintenance Therapy in the Phase 3 ATLAS and FLAIR Studies. *Open forum infectious diseases*. 2019; Oct; 6(Suppl 2): S20. DOI: 10.1093/ofid/ofz359.043
125. Garris C. Perceptions of and Preferences for Oral or Long-Acting Injectable Antiretroviral Treatment Regimens in the United States and Canada. *Open forum infectious diseases*. 2009;Suppl 2(link at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6810413/>). DOI: 10.1093/ofid/ofz360.2177
126. Daar Eea. Safety and Antiviral Activity Over 10 Days Following a Single Dose of Subcutaneous GS-6207, a First-in-Class, Long-Acting HIV Capsid Inhibitor in People Living With HIV. Presented at 10th IAS Conference on HIV Science, 21–24 July , . link at -> <https://onlinelibrarywileycom/doi/101002/jia225327>. 2019.
127. Stephen R Y. In Vitro Resistance Profile of GS-6207, a First-in-Class Picomolar HIV Capsid Inhibitor in Clinical Development as a Novel Long-Acting Antiretroviral Agent. . link at -> http://www.natap.org/2019/IAS/IAS_70htm. 2009. DOI:
128. Globler JA. CROI, Boston, MA. Abst 437LB. link at -> <https://www.iasusa.org/wp-content/uploads/2016/06/24-e1-4pdf>. 2016.
129. Pegu A ea. TRISPECIFIC ANTIBODIES FOR PREVENTION AND TREATMENT OF HIV-1 INFECTION. link at -><http://www.croiconference.org/sessions/trispecific-antibodies-prevention-and-treatment-hiv-1-infection>. 2018;CONFERENCE ON RETROVIRUSES AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS.
130. Pulido F, Matarranz M, Rodriguez-Rivera V, Fiorante S, Hernando A. Boosted protease inhibitor monotherapy. What have we learnt after seven years of research? *AIDS reviews*. 2010;12(3):127-34.
131. Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negredo E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PloS one*. 2011;6(7):e22003. DOI: 10.1371/journal.pone.0022003
132. Moreno S, Perno CF, Mallon PW, Behrens G, Corbeau P, Routy JP, et al. Two-drug vs. three-drug combinations for HIV-1: Do we have enough data to make the switch? *HIV medicine*. 2019;20 Suppl 4:2-12. DOI: 10.1111/hiv.12716
133. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10167):143-55. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32462-0
134. Perez-Molina JA, Pulido F, Di Giambenedetto S, Ribera E, Moreno S, Zamora J, et al. Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of dual therapy with a boosted PI plus lamivudine for maintenance of virological suppression: GeSIDA study 9717. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(11):2927-35. DOI: 10.1093/jac/dky299
135. Aboud M, Orkin C, Podzamczar D, Bogner JR, Baker D, Khuong-Josses MA, et al. Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. *The lancet HIV*. 2019;6(9):e576-e87. DOI: 10.1016/s2352-3018(19)30149-3

136. Puronen CE, Ford ES, Uldrick TS. Immunotherapy in People With HIV and Cancer. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2060. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02060
137. Brady JM, Baltimore D, Balazs AB. Antibody gene transfer with adeno-associated viral vectors as a method for HIV prevention. *Immunological reviews*. 2017;275(1):324-33. DOI: 10.1111/imr.12478
138. Mouquet H. Antibody B cell responses in HIV-1 infection. *Trends in immunology*. 2014;35(11):549-61. DOI: 10.1016/j.it.2014.08.007
139. Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, Seaman MS, West AP, Jr., Buckley N, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature*. 2015;522(7557):487-91. DOI: 10.1038/nature14411
140. Bar KJ, Sneller MC, Harrison LJ, Justement JS, Overton ET, Petrone ME, et al. Effect of HIV Antibody VRC01 on Viral Rebound after Treatment Interruption. *The New England journal of medicine*. 2016;375(21):2037-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1608243
141. Caskey M, Schoofs T, Gruell H, Settler A, Karagounis T, Kreider EF, et al. Antibody 10-1074 suppresses viremia in HIV-1-infected individuals. *Nature medicine*. 2017;23(2):185-91. DOI: 10.1038/nm.4268
142. Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, Pai JA, Butler AL, Millard K, et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. *Nature*. 2018;561(7724):479-84. DOI: 10.1038/s41586-018-0531-2
143. Bar-On Y, Gruell H, Schoofs T, Pai JA, Nogueira L, Butler AL, et al. Safety and antiviral activity of combination HIV-1 broadly neutralizing antibodies in viremic individuals. *Nature medicine*. 2018;24(11):1701-7. DOI: 10.1038/s41591-018-0186-4
144. Rappuoli R, Bottomley MJ, D'Oro U, Finco O, De Gregorio E. Reverse vaccinology 2.0: Human immunology instructs vaccine antigen design. *The Journal of experimental medicine*. 2016;213(4):469-81. DOI: 10.1084/jem.20151960
145. Banga R, Procopio FA, Noto A, Pollakis G, Cavassini M, Ohmiti K, et al. PD-1(+) and follicular helper T cells are responsible for persistent HIV-1 transcription in treated aviremic individuals. *Nature medicine*. 2016;22(7):754-61. DOI: 10.1038/nm.4113
146. Fromentin R, DaFonseca S, Costiniuk CT, El-Far M, Procopio FA, Hecht FM, et al. PD-1 blockade potentiates HIV latency reversal ex vivo in CD4(+) T cells from ART-suppressed individuals. *Nature communications*. 2019;10(1):814. DOI: 10.1038/s41467-019-08798-7
147. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(26):2455-65. DOI: 10.1056/NEJMoa1200694
148. Hogan LE, Vasquez J, Hobbs KS, Hanhauser E, Aguilar-Rodriguez B, Hussien R, et al. Increased HIV-1 transcriptional activity and infectious burden in peripheral blood and gut-associated CD4+ T cells expressing CD30. *PLoS pathogens*. 2018;14(2):e1006856. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006856
149. Garrido C, Abad-Fernandez M, Tuyishime M, Pollara JJ, Ferrari G, Soriano-Sarabia N, et al. Interleukin-15-Stimulated Natural Killer Cells Clear HIV-1-Infected Cells following Latency Reversal Ex Vivo. *Journal of virology*. 2018;92(12). DOI: 10.1128/jvi.00235-18

150. Coiras M, Ambrosioni J, Cervantes F, Miro JM, Alcami J. Tyrosine kinase inhibitors: potential use and safety considerations in HIV-1 infection. *Expert opinion on drug safety*. 2017;16(5):547-59. DOI: 10.1080/14740338.2017.1313224
151. Bermejo M, Ambrosioni J, Bautista G, Climent N, Mateos E, Rovira C, et al. Evaluation of resistance to HIV-1 infection ex vivo of PBMCs isolated from patients with chronic myeloid leukemia treated with different tyrosine kinase inhibitors. *Biochemical pharmacology*. 2018;156:248-64. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.08.031
152. Rodriguez-Mora S, Spivak AM, Szaniawski MA, Lopez-Huertas MR, Alcami J, Planelles V, et al. Tyrosine Kinase Inhibition: a New Perspective in the Fight against HIV. *Current HIV/AIDS reports*. 2019;16(5):414-22. DOI: 10.1007/s11904-019-00462-5
153. Lazarus JV, Barton SE, Bernardino JI. Taking the long-view in a personalised approach to HIV care. *The lancet HIV*. 2017;4(11):e483-e5. DOI: 10.1016/s2352-3018(17)30182-0
154. SI-health. Descripción del modelo óptimo de atención al paciente VIH. SI-health. link -> https://viivhealthcarecom/content/dam/cf-viiv/viiv-healthcare/es_ES/documents/Modelo%20%C3%B3ptimo%20atenci%C3%B3n%20VIHpdf. 2018.
155. Ministerio de Sanidad SSeI. Guía de Recomendaciones para el diagnóstico Precoz del VIH en el ámbito sanitario 2014;Link -> http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DX_VIH.pdf
156. Sullivan PS ea. The Impact of Pre-exposure Prophylaxis With FTC/TDF on HIV Diagnoses, 2012-2016, United States, 22nd International AIDS Conference, 23-27 July 2018, Amsterdam, the Netherlands. 2018;link at -> [http://www.natap.org/2018/IAC/IAC_17.htm\(Conference Reports for NATAP\)](http://www.natap.org/2018/IAC/IAC_17.htm(Conference Reports for NATAP)).
157. Ministerio de Sanidad CyBS. Plan Nacional sobre el SIDA. Pacto social por la no discriminación y la igualdad de trato asociada al VIH, 2018. link at > <https://www.sida.org/wp-content/uploads/2018/11/PACTO-SOCIAL-2018pdf>. 2018.