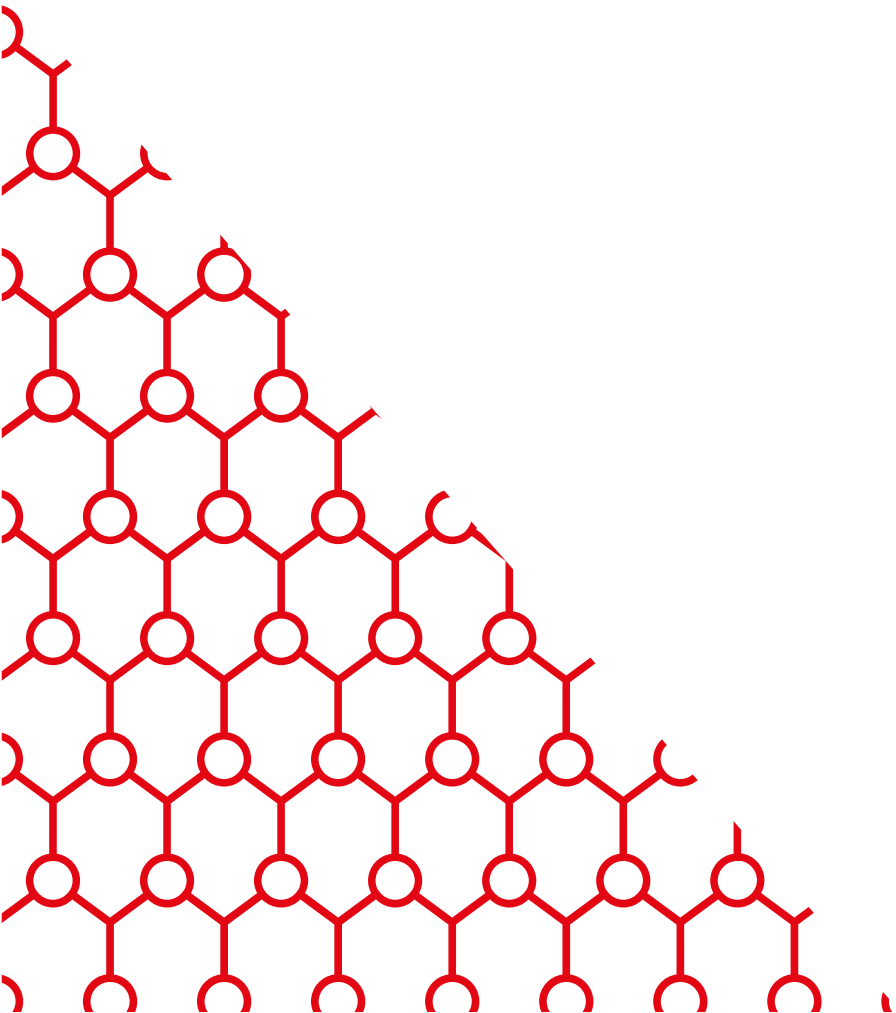
VIH handbook

distribución de recursos



CIENCIA ABIERTA VIH

ÍNDICE handbook

01

VIH CIENCIA
para leer y disfrutar

4 **Controladoras de élite del VIH – desvelamos los secretos de su capacidad de control, ¿están algunas de ellas curadas?**
Ezequiel Ruiz-Mateos, (IBIS) & Eva Poveda, (IIS Galicia Sur)

8 **¿La terapia antirretroviral puede curar la infección por el VIH?**
Mayte Coiras, (Centro Nacional de Microbiología)

12 **Indetectable = Intransmisible: las personas que viven con VIH en tratamiento y con el VIH no detectable no trasmiten el virus por vía sexual**
Hadrián Pernas Pardavila, (IIS Galicia Sur)

16 **La curación del VIH desde la perspectiva científica y comunitaria**
Juan Ambrosioni y María Salgado, (CIBERINFEC)

20 **Retos y estrategias para abordar la curación del VIH**
Meritxell Genescà & María J. Buzón (VHIR)

02

VIH DICCIONARIO
inclusivo y no discriminatorio

25 **Introducción**

26 **Términos clave**

29 **Otras expresiones**

30 **Bibliografía y fuentes**

31 **Autoría y derechos**

32 **Anexo - infografías**

03

VIH EXPERTS
preguntas con respuesta

38 **Eva Poveda, líder y creadora del proyecto VIH Ciencia Abierta entrevista a:**
Inma Jarrín (Centro Nacional de Epidemiología)

Carlos Iniesta (Sociedad Española Interdisciplinar del SIDA)

Juan Ambrosioni (Hospital Clinic de Barcelona)

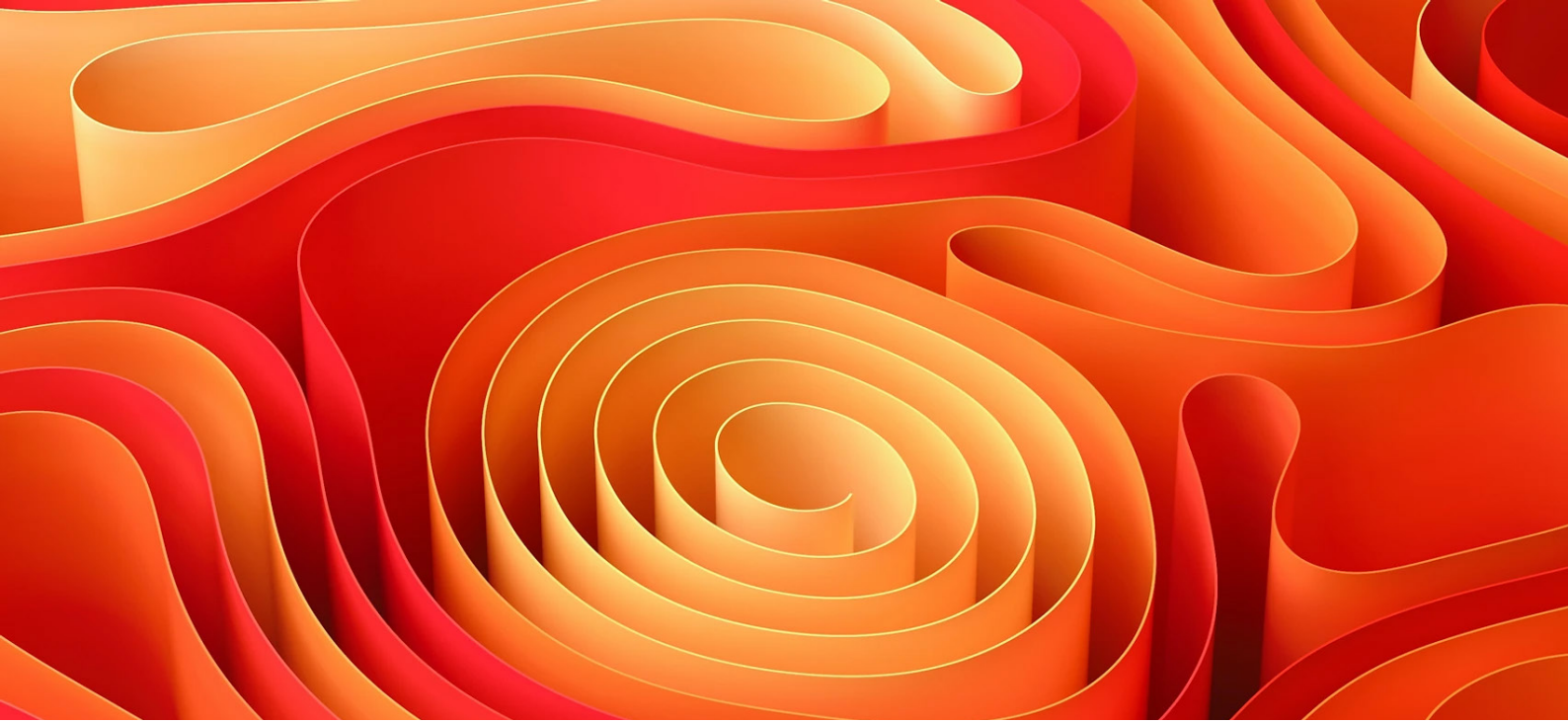
Beatriz Mothe (Hospital Universitario Germans Trias i Pujol)

HIVeCo · Gobierno de España · Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades · FECYT Innovación · IISGS

VIH
ciencia

para leer y
disfrutar

01



CONTROLADORAS DE ÉLITE DEL VIH - DESVELAMOS LOS SECRETOS DE SU CAPACIDAD DE CONTROL, ¿ESTÁN ALGUNAS DE ELLAS CURADAS?

Ezequiel Ruiz- Mateos[1] & Eva Poveda[2]

1. Institute of Biomedicine of Seville (IBIS), Virgen de Rocío University Hospital, CSIC, University of Seville, Clinical Unit of Infectious Diseases, Microbiology and Parasitology, Seville, Spain.
eruizmateos-ibis@us.es

2. Group of Virology and Pathogenesis, Galicia Sur Health Research Institute (IIS Galicia Sur)-Complexo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, SERGAS-UVigo, Spain.
eva.poveda.lopez@sergas.es

DOI 10.24175/sbd.2024.000002

Existe un grupo extraordinario (<1%) de personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana - VIH (PLWH) que son capaces de controlar el virus, es decir, el virus no puede detectarse en su sangre y esto, sin necesidad de tomar el tratamiento antirretroviral (ART), son las denominadas "controladoras de élite del VIH" (EC).

Desde su descubrimiento, han despertado gran interés, ya que el conocimiento de los mecanismos que han llegado a lograr que estas personas mantengan el virus a raya, puede ser aplicable al resto de personas que no son capaces de controlar el virus de manera natural y lo tienen que hacer recibiendo un tratamiento específico y de forma crónica.

Gracias al estudio de grandes cohortes (grupos) de estos individuos, hoy en día se sabe que los EC son un grupo heterogéneo, de manera que, aproximadamente, el 25% de estas personas pueden perder el control del virus de manera que puede volver a ser detectado en sangre y el 40% sufren una pérdida significativa de células específicas de nuestro sistema inmunitario que son la diana del virus, los linfocitos T CD4+ (León et al., AIDS 2016). De esta manera, los EC se han podido clasificar en dos grupos: las "controladoras transitorias" (TC), aquellas que llega un punto en el que pierden el control de la carga viral, y en "controladoras persistentes" (PC), aquellas que mantienen el control de la carga viral indefinidamente a lo largo del tiempo (Pernas et al., J Virol 2018, y Chereau et al., PLoS One 2017). Es esencial poder diferenciar a estos dos grupos de personas para predecir la pérdida de control en los TC a través de la búsqueda de biomarcadores que los diferencien de los PC. Si somos capaces de diferenciarlos, por un lado, podremos diseñar terapias para que los TC no pierdan el control de la carga viral y por otro lado, tendremos un grupo de personas en el que podremos investigar más en profundidad los mecanismos por los que mantienen el control del virus persistente, lo que se podría decir, que es lo más parecido a la cura de la infección.

¿Pero están realmente estas personas curadas? En los últimos años, se han encontrado distintos marcadores que pueden diferenciar estos dos grupos de personas, de manera que, los PC tienen altos niveles de respuesta de células T que reconocen y atacan específicamente al VIH (Pernas et al., J Virol 2018) en comparación con los TC. Además, los PC presentan también un perfil proteómico peculiar asociado con niveles más bajos de inflamación en comparación con los TC (Rodríguez-Gallego et al., J Infect Dis 2019, Poveda et al. J Infect Dis 2023).

Adicionalmente, los perfiles metabolómicos y lipidómicos son claramente diferentes entre estos dos grupos (Tarancón-Díaz et al., EBioMedicine 2019). Sin embargo, un hallazgo que llamó claramente la atención fue que en la mitad de los PC no se podía detectar el VIH en células y aquellos virus que podían ser detectados dentro de una misma persona eran muy similares, es decir, tenían muy baja diversidad y variabilidad viral (Pernas et al., J Virol 2018, Canouï et al., Open Forum Infect Dis 2017).

Estudiando en profundidad las características de los virus que permanecen latentes a nivel celular y sin propagarse, lo que denominamos “el reservorio viral”, de tres personas con este perfil por técnicas ultrasensibles, se pudo ver que los niveles de virus eran extremadamente bajos y que no se podía producir virus infectivo tras estimular de manera muy fuerte sus células (Casado et al. Sci Rep 2020).

Al mismo tiempo, se desarrollaron nuevas tecnologías para medir el virus que se encontraba dentro de las células. Estas técnicas no solo dan información de manera ultrasensible de la cantidad de virus, sino que nos permitían saber la cantidad de virus que está completo o intacto, y que por tanto podrían dar lugar a una nueva generación de virus con capacidad para infectar, frente a aquellas células que albergaban trozos de virus, no completos y que, por tanto, no podrían dar lugar a virus infectivos. Además, podíamos conocer los sitios del genoma de la célula donde estas especies virales se encuentran integradas o insertadas, de manera que, si un virus está intacto o completo y se encuentra integrado en una zona del genoma celular, donde por su estructura no puede acceder a la maquinaria celular lo que llamamos “desiertos génicos” estos virus nunca van a poder copiar su material genético y por tanto dar lugar a nuevos virus.

Estas nuevas técnicas han revelado que los EC, tienen un reservorio muy pequeño de virus completos y que además existe un subgrupo de estas personas cuyos virus completos están integrados en zonas de desiertos génicos, a diferencia de las personas que únicamente controlan el virus si reciben tratamiento (Jiang et al Nature 2020).

Posteriormente, hemos podido realizar estas determinaciones ultrasensibles en los dos tipos de controladoras, las TC y las PC. Y hemos comprobado, que las TC pese a tener poca cantidad de virus completos comparados con las personas en tratamiento, tienen los virus completos integrados en una zona accesible a la maquinaria celular para copiar y producir nuevos virus, y que, por tanto, eventualmente, podrían generar nuevos

virus y ser detectados en sangre. Sin embargo, las PC además de tener menor número de virus completos, eran muy similares entre sí e integrados en desiertos génicos (Gasca-Capote et al. CROI 2023).

Que, por un lado, hay personas PC que no tienen virus completos, como se ha demostrado en un caso de una persona argentina, la "paciente Esperanza", donde después de analizar una gran cantidad de sus células en sangre y en tejido, no se ha conseguido encontrar ningún virus completo (Turk et al. Ann Intern Med 2022), o bien que las personas PC que tienen algún virus completo, éstos, al estar integrados en los desiertos génicos, nunca se va a poder replicar.

Algunas PC podrían estar virtualmente curados del VIH, ya que o no encontramos virus completos o el que encontramos, a muy bajo nivel, nunca va a replicar.

Estos hallazgos tan fascinantes, indican fuertemente, que algunas PC podrían estar virtualmente curados del VIH, ya que o no encontramos virus completos o el que encontramos, a muy bajo nivel, nunca va a replicar. Esta información abre la puerta a que podamos investigar en mayor detalle los mecanismos que han hecho arrinconar al virus en este callejón sin salida en las personas PC, con objeto de encontrar dianas sobre las que desarrollar inmunoterapias para conseguir que la inmensa mayoría de las personas que viven con el VIH consigan controlar el virus al nivel que lo han conseguido las PC y, por tanto, curar esta infección.

✳ Lectura del artículo en inglés:
hivandco.com/vih-ciencia-abierta-ruizmateos-poveda/english

¿LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL PUEDE CURAR LA INFECCIÓN POR EL VIH?

Mayte Coiras

Unidad de Patogenia Inmune y Reservorio Viral, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

DOI 10.24175/sbd.2024.000003

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha representado un avance muy importante para las personas con VIH (PCV) ya que ha transformado una enfermedad potencialmente mortal en una situación crónica. El TAR consiste en una combinación de medicamentos que se dirigen contra objetivos específicos del ciclo de vida del VIH, impidiendo así la replicación viral y la producción de nuevas partículas virales que puedan diseminar la infección a través del organismo. Por lo tanto, se recomienda iniciar el TAR lo antes posible después del diagnóstico porque permite a las personas con VIH vivir más tiempo y de forma más saludable, y reduce el riesgo de transmisión del VIH a otras personas.

Sin embargo, aunque el TAR puede prevenir la infección de nuevas células diana, no puede eliminar las células que ya han sido infectadas antes de empezar a tomarlo.

Estas células pertenecen a nuestro sistema inmune y forman parte de un subconjunto específico de células de memoria que tienen larga vida ya que guardan recuerdo de infecciones pasadas. Una vez que el VIH infecta estas células, es posible que no mueran debido a la infección, pero pasan a un estado latente y de reposo por lo que no pueden ser detectadas por otras células del sistema inmune que las destruirían. En estas células, que forman el reservorio del VIH, el virus permanece oculto en forma de un provirus que se integra en los cromosomas celulares y no se ve afectado ni por el sistema inmune ni por el TAR. El reservorio viral se forma muy rápidamente después de la infección y hoy en día la única forma de prevenir su formación es la Profilaxis Pre-Exposición (PrEP) en personas no infectadas, que puede reducir el riesgo de infección por VIH por contacto sexual en aproximadamente un 99%, aunque no es tan eficaz para reducir el riesgo por la inyección de drogas (estimado en un 74%). La PrEP es realmente el TAR que toman personas no infectadas por el VIH para prevenir la infección, pero es importante tener en cuenta que la PrEP no protege contra otras infecciones como el virus del herpes, la gonorrea, la sífilis o la clamidia, que también se transmiten por vía sexual.

En consecuencia, el reservorio viral es el principal obstáculo para que las PCV se curen a pesar de tomar el TAR. Se ha determinado que serían necesarios más de 70 años de TAR para curar la infección por VIH. Por lo tanto, las PCV deben tomar el TAR de por vida. Este cálculo se realizó asumiendo que todas las células que forman parte del reservorio viral contienen provirus transcripcionalmente silentes, lo que significa que no pueden

reactivarse para producir nuevas partículas virales a menos que la célula se active nuevamente. Sin embargo, recientemente se ha determinado que una parte importante del reservorio es, de hecho, transcripcionalmente activo incluso en presencia del TAR, por lo que las células producen continuamente proteínas virales y pequeñas cantidades de virus que son indetectables con las técnicas de diagnóstico actuales.

Esto permitiría al sistema inmunológico detectar y eliminar solo aquellas células del reservorio viral que contienen estos provirus activos y competentes, lo que daría como resultado un mecanismo de selección inducido por el sistema inmunitario y mantenido por el TAR que evitaría la infección de nuevas células diana y enriquecería el reservorio en células con provirus inactivos. Este escenario es el descrito para las PCV denominadas Controladoras de Élite (CE), dado que su sistema inmune puede controlar naturalmente la replicación viral y, por lo tanto, no necesitan tomar el TAR para evitar la diseminación y la transmisión del virus. En las CE, el provirus parece estar en un estado de latencia profunda, lo que significa que la mayoría o incluso todas las células que forman parte del reservorio viral son transcripcionalmente silentes y el provirus no puede reactivarse incluso aunque esté intacto o sea competente. Aunque las CE representan menos del 1% de las PCV, son muy importantes para comprender el funcionamiento del reservorio viral y diseñar nuevas estrategias que puedan permitir que todas las PCV alcancen este estado de latencia profunda en ausencia del TAR.

El inicio del TAR se produjo en 1996, lo que significa que ahora hay PCV que han estado recibiendo TAR durante más de 20 años.

Se han realizado varios estudios en estos individuos para intentar determinar si un TAR tan prolongado ha modificado significativamente la composición del reservorio, reduciendo el número de células con provirus transcripcionalmente activos. Debido a que las células que contienen provirus intactos situados en regiones transcripcionalmente activas pueden ser detectables por el sistema inmunitario, o ser más susceptibles a morir durante la replicación viral, teóricamente el reservorio viral se enriquece progresivamente en células con provirus defectuosos o con provirus intactos situados en regiones silentes de los cromosomas celulares donde es poco probable que se reactiven.

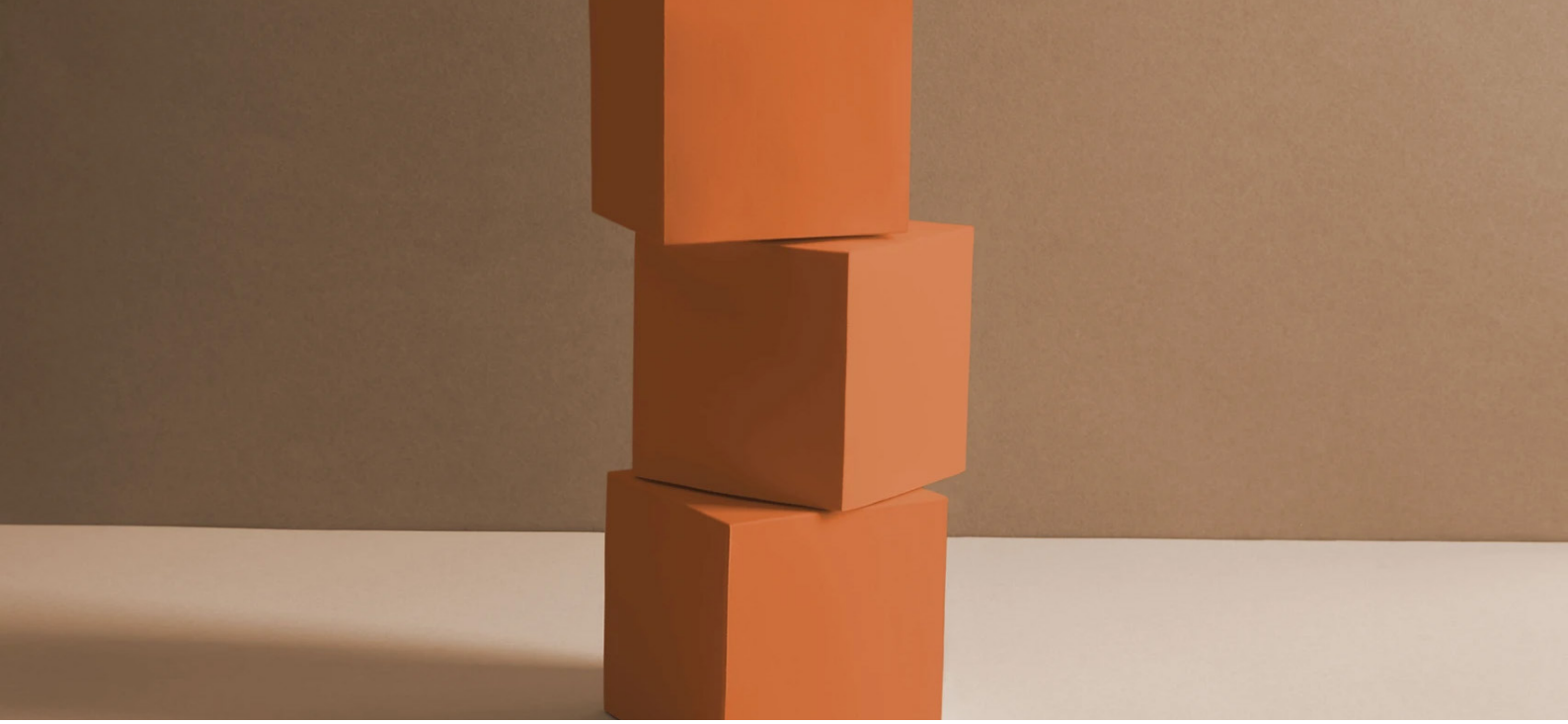
Esto significa que la presión ejercida por el sistema inmunitario y el TAR cambia continuamente la composición del reservorio y selecciona estos clones específicos que mantienen la persistencia viral.

El efecto del TAR sobre el reservorio viral es evidente ya que la reactivación de los provirus en PCV con infección crónica y TAR a largo plazo parece proceder de clones celulares específicos con provirus transcripcionalmente activos.

Pero ¿cuánto tiempo es necesario tomar el TAR para inducir este cambio? Y lo más importante, ¿esta evolución podría en algún momento eliminar el reservorio viral?
La selección de células del reservorio viral con provirus defectivos parece ocurrir al menos después de 20 años de TAR. Entonces, ¿es posible que las PCV que reciben TAR durante tanto tiempo se parezcan ahora a las CE? Esta pregunta es difícil de responder debido a que las PCV son muy diferentes entre sí por la gran cantidad de factores que pueden influir en la integridad del reservorio viral. En estudios recientes, algunas PCV han alcanzado un escenario favorable en el que el reservorio viral ha sido modificado por el TAR y los provirus intactos ahora son indetectables.

¿Significa esto que estas personas pueden suspender el TAR y esperar a ver si no se produce un rebote viral?
Probablemente no, porque la mayoría de los estudios que han evaluado el tamaño y la composición del reservorio viral se han realizado en sangre, que es un líquido muy accesible de nuestro organismo y que contiene cantidades importantes de células del reservorio viral. Pero el reservorio en los tejidos es mucho mayor que en la sangre, como en los ganglios linfáticos, el tejido linfoide asociado al intestino, el bazo e incluso en el sistema nervioso central, que puede ser inaccesible para el TAR. Por lo tanto, se necesitan más estudios para determinar el tiempo que necesitaría el TAR para modificar significativamente el reservorio viral, no solo en sangre sino también en tejidos, y lograr un estado de latencia profunda similar al de las CE. Estos estudios deben realizarse individualmente ya que cada persona con VIH es diferente.

✳ Lectura del artículo en inglés:
hivandco.com/vih-ciencia-abierta-coiras/english



INDETECTABLE = INTRANSMISIBLE: LAS PERSONAS QUE VIVEN CON VIH EN TRATAMIENTO Y CON EL VIH NO DETECTABLE NO TRASMITEN EL VIRUS POR VÍA SEXUAL.

Hadrián Pernas Pardavila[1]

1. Group of Virology and Pathogenesis, Galicia Sur Health Research Institute (IIS Galicia Sur)-Complexo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, SERGAS-UVigo, Spain.
hadrian.pernas.pardavila@sergas.gal

DOI 10.24175/sbd-2024-000009

En el año 2000 empezaba a evidenciarse que la transmisión del VIH por vía sexual estaba directamente relacionada con la carga viral de la persona que padecía la infección (Quinn et al. N Engl J Med 2000). Gracias a estos datos, a finales de los años 2000 se planteó la hipótesis de que en las personas que viven con VIH y reciben tratamiento antirretroviral probablemente tenían menos posibilidad de transmitir el VIH. Por esa época empiezan también a publicarse modelos de predicción matemática que demostraban una reducción de la transmisión de la infección por VIH en el contexto de un diagnóstico que se realizaba de forma precoz asociado al inicio rápido del tratamiento antirretroviral (Granich et al. The Lancet 2009). Posteriormente, se desarrollaron otros estudios de carácter observacional que mostraban una reducción significativa de la transmisión de la infección por VIH en parejas serodiscordantes tras la introducción del tratamiento antirretroviral de alta actividad. (Cohen et al. CID 2010; Castilla et al. JAIDS 2005)

En este contexto, se desarrolla el primer ensayo clínico que estudia el impacto de la transmisión del VIH en función del momento en el que se inicia el tratamiento antirretroviral. Se trata de un estudio que se publica en el año 2011 y donde se decide aleatorizar a personas que viven con VIH con pareja serodiscordante a iniciar el tratamiento antirretroviral de forma precoz vs dilatada.

Lo que se observa es un total de 39 transmisiones de VIH, 4 en el grupo de inicio de tratamiento precoz y 35 en el grupo de inicio tardío. Además, gracias a la realización de análisis genéticos se pudo evidenciar que únicamente 28 de las 39 transmisiones ocurrían dentro de las parejas a estudio, siendo 1 en el grupo de inicio precoz con respecto a 27 en el otro grupo.

Esto se traduce en que hay una reducción del 89% de la transmisión del VIH en aquellas parejas serodiscordantes donde se inició el tratamiento precozmente con respecto a los que lo hicieron de forma tardía (Cohen et al. N Eng J Med 2011). Así mismo, se planteó realizar un nuevo análisis en este mismo estudio tras 5 años de seguimiento. Durante este tiempo se produjeron un total de 78 infecciones, y de ellas, se pudieron relacionar con infección en la pareja un total de 46: 3 trasmitidas en el grupo de inicio

precoz de tratamiento y 43 en el grupo de inicio tardío. Esto se tradujo en una reducción del 93% del riesgo en las parejas que iniciaban precozmente el tratamiento (Cohen et al. N Eng J Med 2016). Una limitación de este estudio era la infrarrepresentación del colectivo de hombres que tiene sexo con hombres siendo únicamente el 2% de las parejas en cada grupo.

En el año 2016 se publica en la revista científica JAMA el primer estudio que evalúa la trasmisión sexual del VIH en parejas serodiscordantes que están en tratamiento antirretroviral en ausencia de uso de preservativo. El estudio, denominado PARTNER, analizó a 1166 parejas de 14 países Europeos en las cuales la persona seropositiva mantenía una carga viral baja (<200 copias/mL). En este caso hubo una buena representación de parejas gay (38% de las parejas). Se realizó una media de seguimiento de 1 año y 3 meses y se reportó una media de 37 prácticas sexuales al año. En total, se cuantificaron 22000 relaciones sexuales sin preservativo entre parejas gay y 36000 entre las parejas heterosexuales. Durante el período estudiado se notificaron un total de 11 nuevos casos de infección por VIH de los cuales ninguno de ellos tenía vinculación filogenética con el virus de sus parejas, lo que indicó que fue una transmisión fuera de la pareja.

El estudio PARTNER, básicamente, describió que entre las parejas serodiscordantes que no utilizan preservativo en el contexto de buen control virológico con tratamiento antirretroviral no existía trasmisión del VIH (Rodger AJ et al. JAMA 2016).

Aún con esta evidencia, dado que la mayor parte de los nuevos casos de VIH se presentó en las parejas gay (10/11), se decide estimar el riesgo específico de estas parejas en una segunda fase del estudio PARTNER (PARTNER2). En este trabajo publicado en la revista científica The Lancet en 2019 se analizaron 782 parejas durante un período de 7 años y cuyo seguimiento de cada pareja fue de 2 años de media. Se cuantificó un total de 76088 relaciones sexuales. Un total de 288 hombres sin VIH de 777 parejas (37%) informaron de que realizaban prácticas sexuales sin preservativo con otros hombres fuera de su pareja. Hubo un total de 15 nuevos casos de VIH de los cuales ninguno tuvo un vínculo filogenético con el de su pareja. El total de nuevos casos de VIH dentro de la pareja estudiada fue de 0 (Rodger AJ et al. The Lancet 2019).

Con todos estos datos quedó evidenciado científicamente que las personas que presentan buen control virológico del VIH con tratamiento antirretroviral no transmiten el virus por vía sexual (independientemente del tipo de práctica sexual vaginal o anal).

Desde la publicación de los resultados del estudio PARTNER, es muy importante difundir el mensaje Indetectable = Intransmisible (I=I)

De tal manera, que desde la publicación de los resultados del estudio PARTNER, es muy importante difundir el mensaje Indetectable=Intransmisible (I=I), es decir, se ha demostrado con rigurosos estudios científicos que aquellas personas que viven con VIH, que reciben tratamiento y no tienen virus detectable en sangre no pueden transmitir el VIH al mantener prácticas sexuales sin protección (e.j. uso del preservativo).

El tratamiento antirretroviral se identifica como una de las herramientas más eficaces para prevenir la transmisión del VIH

Esto quiere decir que el tratamiento antirretroviral se identifica como una de las herramientas más eficaces para prevenir la transmisión del VIH. Por tanto, es muy importante un diagnóstico precoz de la infección para que el inicio del tratamiento pueda ser lo más temprano posible y evitar así otras posibles transmisiones. Ahora que conoces la evidencia científica, colabora en la transmisión del mensaje I=I.

✳ Lectura del artículo en inglés:
hivandco.com/vih-ciencia-pernas-pardavila/english

LA CURACIÓN DEL VIH DESDE LA PERSPECTIVA CIENTÍFICA Y COMUNITARIA

Juan Ambrosioni [1,2] and María Salgado[1,3,4]

1. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Madrid, Spain

2. HIV Unit, Infectious Disease Service, Hospital Clinic-FUNDACIÓ DE RECERCA CLÍNIC BARCELONA-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

3. IrsiCaixa AIDS Research Institute, Badalona, Spain

4. Germans Trias i Pujol Research Institute, Badalona, Spain

ambrosioni@clinic.cat
msalgado@irsicaixa.es

DOI 10.24175/sbd-2024-000009

En la actualidad, la infección por VIH es una condición crónica manejable gracias al tratamiento conocido como terapia antirretroviral (TAR). La TAR más moderna es fácil de tomar, ya sea por vía oral o incluso inyectable en algunos casos, e incluye la combinación de dos o tres medicamentos que, en general, están coformulados para simplificar la administración. Además, cuando las personas con VIH son diagnosticadas poco después de la infección y se inicia rápidamente la TAR, su esperanza de vida no se diferencia de la población general (Trickey et at, Lancet Heal Longev, 2022). No menos importante es que, si alguien toma regularmente la medicación y por tanto tiene niveles de virus muy bajos en el cuerpo y en la sangre (por debajo del nivel de detección de las técnicas actuales), el virus no puede transmitirse a otros, incluso si no se usa preservativo.

Este hecho ha llevado a la muy publicitada frase: 'I = I' o 'Indetectable = Intransmisible'. Sin embargo, la TAR debe tomarse de por vida debido a que el virus permanece "dormido" en las células, ya que se integra en las células del cuerpo, formando lo que se conoce como el 'Reservorio Viral'. Esto produce un rebote viral rápido si se interrumpe la TAR. Este tratamiento prolongado puede provocar toxicidades crónicas y representa un costo significativo para los sistemas de salud. Además, el VIH sigue asociado a lo que se llaman las 'comorbilidades no relacionadas con el SIDA', que son enfermedades como cánceres o complicaciones cardiovasculares que aparecen antes comparado con la población general incluso en personas que son rigurosas al tomar la TAR (Prodel et al, J Public health Res, 2021). Esto se debe a un aumento del estado de inflamación en el cuerpo de las personas con VIH, incluso con viremia suprimida. Por último, pero no menos importante, las personas con VIH siguen experimentando estigma y discriminación en muchos entornos (Ferguson L, et al, J Int AIDS Soc, 2022).

Solo algunos casos excepcionales se consideran curados del VIH al no observar rebote viral después de una intervención médica

Por todas las razones mencionadas anteriormente, la cura de la infección por VIH sigue siendo un tema muy relevante. Solo algunos casos excepcionales se consideran curados del VIH al no observar rebote viral después de una intervención médica (Hütter G, et al, NEJM 2009; Gupta RK, et al, Nature 2019; and Jensen, et al, Nat Med 2023). Estas personas tienen en común

que necesitaron un trasplante alogénico de células madre porque sufrían cánceres sanguíneos y las terapias menos agresivas habían fallado previamente. Sin embargo, esta es una terapia invasiva y arriesgada, con lo que no se puede aplicar a todas las personas con VIH del mundo, que actualmente son casi 40 millones. También se han descrito casos excepcionales de aviremia prolongada (sin replicación del virus) después de un tiempo con TAR, sin recibir trasplante de células madre u otras terapias similares. Se les llama “controladores post-tratamiento”, ya que han recibido TAR durante algún tiempo (Sáez-Cirión A, et al, PLoS Pathog. 2013). Este se considera un modelo más alcanzable para reproducir a mayor escala.

Durante los últimos años, se han investigado diferentes estrategias para eliminar los reservorios o para potenciar, modular y estimular el sistema inmunológico.

El objetivo sería reducir la latencia y permitir el control del virus por el sistema inmunológico del organismo sin necesidad de TAR de por vida (Deeks et al, Nature Med. 2021). Algunas de estas estrategias han alcanzado una fase clínica, donde se debe interrumpir la TAR para evaluar si el tratamiento para la cura del VIH o la aviremia prolongada ha funcionado, siempre en el marco de ensayos clínicos.Las implicaciones para las personas con VIH que participan en este tipo de estudios a veces son subestimadas por los investigadores y merecen un análisis más profundo para garantizar el éxito de la investigación y el compromiso con las necesidades de la comunidad VIH. Algunas de estas implicaciones están relacionadas con el equilibrio entre las expectativas y los sentimientos de los participantes.

Un estudio reciente ha demostrado que gestionar las expectativas, centrarse en las contribuciones de los participantes y brindar apoyo para reducir los sentimientos de haber fallado al equipo de investigación y/o a la comunidad VIH después del rebote viral, debería formar parte del diseño de los ensayos clínicos para la cura del VIH (Bilger, et al, HIV Res Clin Pract, 2023). Esto implica que se necesita discutir el impacto en la salud mental del rebote durante el consentimiento, más allá del propio riesgo.

Otra implicación importante de los ensayos que incluyen un paso de interrupción de tratamiento está relacionada con el riesgo de rebote viral y, eventualmente, la transmisión del VIH a otras personas. En este sentido, los últimos estudios proponen un enfoque de ‘Paquete de Protección para Parejas’

(PPP) para abordar estas preocupaciones, lo que implica tres consideraciones básicas: (1) asegurar el valor científico y social de la interrupción de tratamiento y el ensayo en sí, (2) reducir la probabilidad de transmisión no deseada del VIH y (3) garantizar la gestión rápida de cualquier infección adquirida por el VIH (Dubé, et al, The Lancet ID, 2023). Necesitamos diseñar posibles formas de implementar estas consideraciones básicas, con un enfoque especial en la investigación centrada en las mujeres, que tradicionalmente ha sido menospreciada en los ensayos clínicos (Dubé, et al, HIV Res Clin Pract, 2023).

Un buen modelo de trabajo colaborativo entre investigadores y la comunidad se establece dentro de los grupos de trabajo "Martin Delaney Collaboratory", financiados por el NAIDS-NIH. En estos programas, existe un Consejo Asesor Comunitario (CAC) que está siempre conectado con los diferentes grupos para tener una comunicación bidireccional entre los investigadores y la comunidad VIH. Esto genera un importante compromiso de los diferentes participantes de los estudios con un buen seguimiento de los resultados de la investigación y el conocimiento de la contribución significativa que han hecho al progreso de la ciencia. Además, el CAC comparte pautas importantes para difundir la ciencia utilizando un lenguaje sencillo o un vocabulario más respetuoso. Por lo tanto, se debe hacer una reflexión sobre los potenciales riesgos y beneficios de estos estudios de curación, así como la forma de proteger a otras personas por parte de los participantes y los profesionales de la salud que los lideran.

La cura para el VIH es un desafío para los científicos en el laboratorio, para los médicos que atienden a las personas con VIH y para las propias personas con VIH.

Si bien una cura o una viremia indetectable prolongada sin TAR aún están lejos para la mayoría de los 40 millones de personas con VIH en el mundo, es importante para todos ser conscientes de cómo avanzan las investigaciones sobre estos temas, así como conocer los riesgos, las ventajas y las consecuencias de estas intervenciones. Sin los valientes voluntarios que participan en estos estudios la ciencia no podría progresar, y toda la comunidad científica y la población en general debería ser consciente de ello. La cura para el VIH es un desafío para los científicos en el laboratorio, para los médicos que atienden a las personas con VIH y para las propias personas con VIH. Pero trabajando todos juntos, los avances hacia la cura del VIH continuarán.

✳ Lectura del artículo en inglés:
hivandco.com/vih-ciencia-abierta-ambrosioni-salgado/english

RETOS Y ESTRATEGIAS PARA ABORDAR LA CURACIÓN DEL VIH

Meritxell Genescà[1] & María J. Buzón[1]

1 Infectious Diseases Department, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron
Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain.

meritxell.genesca@vhir.org
mariajose.buzon@vhir.org

DOI 10.24175/sbd.2024.000006

A pesar de los avances en la terapia antirretroviral (TAR), la persistencia de múltiples reservorios virales dentro de diferentes tejidos sigue siendo una barrera significativa para lograr una cura del VIH. Estos reservorios, establecidos de forma temprana durante la infección, comprenden diversos subtipos de células que residen en diferentes ambientes dentro de los tejidos.

Comprender la naturaleza de estos reservorios y desarrollar estrategias dirigidas para eliminarlos es crítico para avanzar en la investigación sobre la cura del VIH.

Hallazgos recientes sobre el establecimiento, el mantenimiento y la eliminación de estos reservorios revelan nuevos desafíos y oportunidades para avanzar en el campo de la cura del VIH. En los últimos años, varios estudios han revelado diversas poblaciones celulares dentro de múltiples compartimentos de tejidos que podrían dar lugar a un rebote viral (es decir, que el virus vuelva a replicar y a ser detectable) si se interrumpe el tratamiento (De Scheerder, Vrancken et al. 2019, Chaillon, Gianella et al. 2020, Sun, Rassadkina et al. 2023). Estas células y compartimentos forman el reservorio del VIH, que incluye desde macrófagos especializados del cerebro hasta múltiples subtipos de linfocitos CD4+ que albergan diferentes estados de persistencia del VIH (Astorga-Gamaza and Buzon 2021, Pieren, Benitez-Martinez et al. 2023).

La infección productiva se establece rápidamente en un grupo de células T CD4+ fenotípica y clonotípicamente distintas

Recientemente, la oportunidad de estudiar los reservorios del VIH durante las primeras etapas Fiebig de la infección (primeros días desde que ocurre la infección) (Gantner, Buranapraditkun et al. 2023) ha revelado que la infección productiva se establece rápidamente en un grupo de células T CD4+ fenotípica y clonotípicamente distintas (es decir, con diferentes especificidades para antígenos), y que, ya en ese momento, se establecen células latentes infectadas (Gantner, Buranapraditkun et al. 2023). El hecho de que las células T CD4+ jueguen un papel fundamental en la coordinación de la respuesta inmunitaria contra infecciones en general, incluido el VIH, junto con ser su principal diana, contribuye a la rápida diseminación de las células infectadas a varios compartimentos anatómicos. Además, células mieloides situadas en las mucosas de la zona de transmisión pueden favorecer la infección y su diseminación (Perez-Zsolt, Cantero-Perez et al. 2019), así como contribuir a la persistencia viral a largo plazo (Ganor, Real et al. 2019).

En conjunto, estos estudios subrayan el reducido margen temporal para evitar el establecimiento y la persistencia del VIH. Aun así, iniciar el tratamiento antirretroviral temprano acelera la disminución de los reservorios del VIH y conduce a niveles de VIH residuales (Buzon, Martin-Gayo et al. 2014).

Varios mecanismos parecen contribuir a la perpetuación del reservorio en compartimentos tisulares, siendo la expansión clonal uno de los principales.

Por un lado, aquellas células T CD4+ que eran específicas para múltiples antígenos (incluidos patógenos conocidos como la gripe o incluso el VIH) pueden proliferar en respuesta a su antígeno y redistribuirse (Simonetti, Zhang et al. 2021), tal y como se ha reportado recientemente (Lisco, Lange et al. 2023). Por otro lado, la proliferación homeostática y la infección de células T CD4+ de larga vida también puede contribuir en gran medida a la persistencia viral (Chomont, El-Far et al. 2009, Bosque, Famiglietti et al. 2011, Buzon, Sun et al. 2014). En este sentido, algunos tipos celulares de larga vida que residen en los tejidos, como las células T CD4+ de memoria residente (TRM), serán especialmente relevantes, ya que responderán a ambos mecanismos. De hecho, en nuestro laboratorio hemos demostrado que las CD4+TRM no solo son altamente susceptibles a la infección por VIH, sino también una fuente importante de persistencia viral (Cantero-Perez, Grau-Exposito et al. 2019).

Otros descubrimientos recientes sobre los factores que contribuyen a la persistencia viral son la resistencia intrínseca del reservorio del VIH a la muerte mediada por el sistema inmunitario. Datos emergentes indican que las células que albergan el reservorio pueden poseer una resistencia intrínseca a la muerte celular inducida por linfocitos T citotóxicos (CTL). Por ejemplo, la sobreexpresión del factor pro-supervivencia Bcl-2 se convierte en un rasgo distintivo entre las células T CD4+ que logran sobrevivir a la muerte celular inducida por CTL (Huang, Ren et al. 2018). Además, hemos identificado recientemente la presencia de células del reservorio capaces de eludir una parte de la respuesta inmunitaria mediada por las células Natural Killer (las llamadas “NK”, otro tipo de células del sistema inmune que son la primera línea de defensa frente a patógenos como el VIH) (Astorga-Gamaza, Grau-Exposito et al. 2022).

Asimismo, tanto estas NK como las CTL sufren “agotamiento inmunitario”, es decir, su función se ve deteriorada a causa de la infección crónica, hecho que también contribuye a la persistencia a largo plazo. En consecuencia, terapias dirigidas hacia estos receptores de agotamiento representan oportunidades para fomentar la muerte de las células del reservorio viral (Fromentin, DaFonseca et al. 2019, Astorga-Gamaza, Perea et al. 2023, Blanch-Lombarte, Ouchi et al. 2023). Por último, aunque las células T CD8+ pueden ejercer presión sobre el virus y controlar la replicación viral, también pueden contribuir inadvertidamente a la persistencia del VIH al regular negativamente la expresión del VIH y, en última instancia, promover la latencia (Mutascio, Mota et al. 2023).

Por lo tanto, considerando la complejidad del reservorio del VIH en términos de la heterogeneidad de los compartimentos anatómicos, las subpoblaciones de células y los estados de persistencia viral involucrados, ¿cómo podemos eliminarlos?

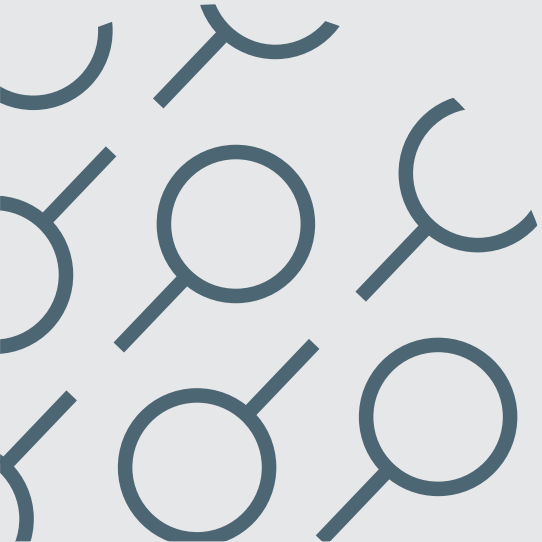
La eliminación de la persistencia del VIH en estos compartimentos tisulares probablemente requerirá de estrategias combinadas que consideren los diferentes compartimentos tisulares, como se destacó recientemente (Pieren, Benitez-Martinez et al. 2023).

Las intervenciones tempranas, en el momento del inicio del TAR, que impacten los reservorios iniciales establecidos durante la infección aguda son prometedoras (Gunst, Pahus et al. 2022). Estas estrategias pueden centrarse en impactar la inmunidad innata o la inflamación (Board, Moskovljevic et al. 2022), de manera que se alcancen reactivar el virus latente de forma eficiente en múltiples tejidos. Además, se están realizando grandes esfuerzos para desarrollar vacunas terapéuticas que estimulen la respuesta inmune contra el VIH (Bailon, Llano et al. 2022), de manera que se pueda controlar o incluso eliminar el virus del cuerpo de los pacientes vacunados. Estrategias más innovadoras se basan en tecnologías de edición genética como CRISPR-Cas9, que podrían eliminar el ADN del VIH de las células infectadas o hacerlas resistentes a la replicación viral. Aunque persisten desafíos, estos enfoques innovadores ofrecen esperanza para un futuro donde el VIH pueda ser eliminado efectivamente de las personas que viven con VIH.

✳ Lectura del artículo en inglés:
hivandco.com/vih-ciencia-abierta-genesca-buzon/english

VIH
diccionario

inclusivo y no
discriminatorio



02

INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos del VIH y del SIDA, existen todavía estereotipos e ideas en la población en general que no se ajustan a la realidad actual, que generan situaciones de discriminación y que perpetúan el estigma que desde sus inicios acompaña a las personas que viven con VIH y al SIDA.

En este sentido, es importante conocer los extraordinarios avances científicos que han modificado completamente el impacto en la salud de esta realidad, como por ejemplo el mensaje Indetectable=Intransmisible: debemos saber que las personas con VIH que toman tratamiento y gracias a ello no tienen presencia de virus en sangre, semen o flujo vaginal, no trasmiten el virus por vía sexual, aun sin utilizar preservativo.* Pero, además, es muy importante el lenguaje que utilizamos para hablar de VIH, SIDA y de las personas que viven con él.

En este diccionario, os indicamos algunas claves para la utilización de un lenguaje no discriminatorio e inclusivo en relación al VIH.

* Recomendamos la lectura del artículo: hivandco.com/vih-ciencia-pernas-pardavila

TÉRMINOS CLAVE

	Uso incorrecto	Explicación	Uso correcto
1	**Virus del SIDA**	El SIDA es un síndrome clínico y es incorrecto referirse al virus como el virus del SIDA.	**VIH**
2	**Virus del VIH**	VIH significa “Virus de inmunodeficiencia humana” y por tanto decir “virus del VIH” es redundante.	**VIH**
3	**Paciente o paciente infectado por el VIH/SIDA**	La palabra “paciente” debe restringirse a un contexto médico, dado que una persona que vive con VIH no es un paciente continuamente. De la misma manera, también se restringe al ámbito médico la expresión “enfermo/a de sida”, pues una persona con sida tampoco es un paciente todo el tiempo. Además, una persona que ha contraído la infección puede continuar viviendo bien y con la misma esperanza de vida que personas que no viven con VIH.	**Persona que vive con el VIH o persona con VIH**
4	**Prueba del SIDA**	No existe una prueba del SIDA, sino pruebas para detectar el VIH. El SIDA es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, una enfermedad provocada por el VIH.	**Prueba del VIH**

	Uso incorrecto	Explicación	Uso correcto
5	**Contagiar**	La palabra “contagiar” tiene una carga negativa. Dado que el VIH no se transmite directamente por contacto, sino por vías concretas, decimos que es una infección transmisible. De la misma manera, hablaremos de vías de transmisión y no de contagio.	**Transmitir, transmisión. En caso de haber recibido el diagnóstico, se diría adquirir el VIH.**
6	**Grupos de alto riesgo**	Conviene evitar el uso del término riesgo porque da a entender que el riesgo está dentro del propio grupo, cuando todos los grupos sociales están interrelacionados. Además de generar estigma y discriminación, puede provocar una sensación de seguridad entre personas que tienen comportamientos de riesgo pero que no se identifican con este grupo que se ha señalado. Pertenecer a un determinado grupo no expone a las personas a mayor o menor riesgo.	**Grupos de población clave o grupos de población clave de población joven, cuando proceda.**
7	**Lucha contra el VIH/SIDA**	A menudo se utilizan términos bélicos como “lucha contra el VIH” o “lucha contra el SIDA”. Para evitar que la lucha contra el virus se confunda con la lucha contra las personas que viven con VIH, conviene elegir otras expresiones.	**Respuesta, gestión de medidas contra, iniciativa, acción, esfuerzo, programas, intervenciones etc.**

	Uso incorrecto	Explicación	Uso correcto
8	**Riesgo de SIDA**	Este término sólo debería utilizarse si hablamos de comportamientos o situaciones que aumenten el riesgo de desarrollo de la enfermedad en una persona con VIH positivo.	**Riesgo de infección o riesgo de exposición al VIH**
9	**Enfermedades de transmisión sexual (ETS) / enfermedades venéreas (EV)**	Muchas infecciones de transmisión sexual (ITS) no presentan síntomas, por lo que las personas afectadas no se refieren a ellas como enfermedades. Desde lo década de los 80 han aumentado drásticamente tanto el alcance como la complejidad de las ITS, agrupándose en la actualidad bajo esta denominación infecciones relacionadas con más de 30 microorganismos y síndromes.	**Infecciones de transmisión sexual (ITS)**
10	**Poblaciones objetivo**	Es mejor evitar este adjetivo y hablar de grupos de población que son clave en la epidemia y en la respuesta a la misma.	**Poblaciones prioritarias o grupos de población clave**

OTRAS EXPRESIONES

Poner fin al sida, acabar con el sida, eliminar el sida, erradicar el SIDA, etc.

Dado que por el momento eliminar el VIH no es un objetivo realista, deberíamos utilizar expresiones como: "Poner fin a la epidemia del sida como amenaza para la salud pública." "Acabar con la epidemia, poner fin a la epidemia."

Respuesta al sida

No es sinónimo de respuesta al VIH. Además, es más adecuado expresarse en términos de "la respuesta se centra en la prevención de la transmisión del VIH y el tratamiento de personas con VIH antes de que desarrollen el sida".

Prácticas de riesgo

Es preferible utilizar "prácticas con probabilidades de transmisión" para evitar la carga estigmatizada y de discriminación que tiene hablar de personas que tienen prácticas de riesgo.

Sexo seguro, relaciones sexuales seguras, prácticas sexuales seguras

Es preferible utilizar "relaciones sexuales más seguras" o "prácticas sexuales más seguras", para que no se infiera una seguridad completa.

Promiscuidad

Es un término cargado de connotaciones negativas y estigmatizantes. Según la OMS se considera promiscuidad cuando se mantienen relaciones sexuales con más de dos personas diferentes en un período de 6 meses. Pero esta definición es subjetiva, ya que está sujeta a variables como la cultura, la edad, el sexo. Por esta razón es preferible utilizar "prácticas sexuales con probabilidades de transmisión".

BIBLIOGRAFÍA Y FUENTES

Diccionario de la Real Academia Española

Pacto social por la no discriminación y la igualdad de trato asociada al VIH, Ministerio de Sanidad

Orientaciones terminológicas de ONUSIDA, 2015. ONUSIDA, Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida

https://www.cdc.gov/spanish/,CDC, Centros para el Control y la prevención de Enfermedades. Consulta 26 de enero de 2024

AUTORÍA Y DERECHOS

Esta publicación es resultado del proyecto *VIH Ciencia Abierta* (FCT-22-17715), una iniciativa del Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur que cuenta con el apoyo de la FECYT, Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología - Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

Autores:
Eva Poveda López, creadora y líder del Proyecto VIH Ciencia Abierta. Responsable del Grupo de Investigación Virología y Patogénesis del Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur.

Leonor Parcero López, Responsable de la Unidad de Cultura Científica y de la Innovación (UCC+I) del IIS Galicia Sur.

Iván Zaro, Trabajador social de Imagina Más.

Licencia

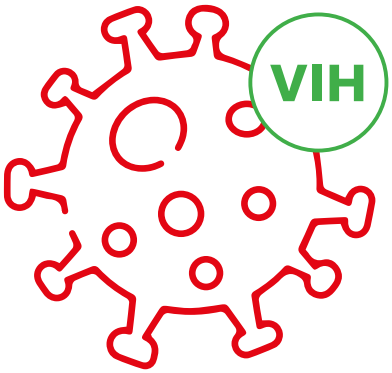
Vigo, 2024

ANEXO - INFOGRAFÍAS

Virus del SIDA

Uso correcto:

✓ **VIH**

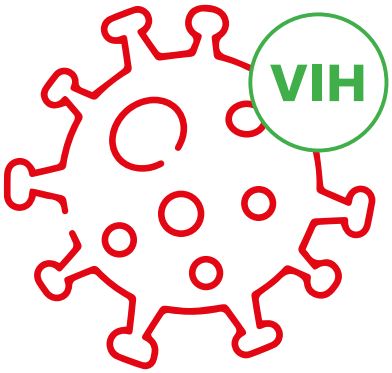


1

Virus del VIH

Uso correcto:

✓ **VIH**



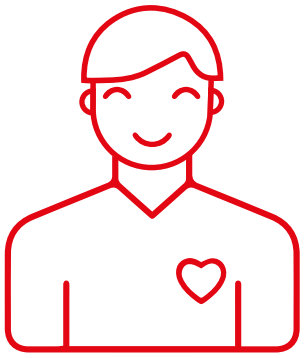
2

ANEXO - INFOGRAFÍAS

Paciente o paciente infectado por el VIH/SIDA

Uso correcto:

Persona que vive con el VIH o persona con VIH

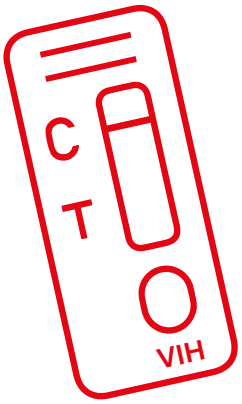


3

Prueba del SIDA

Uso correcto:

Prueba del VIH



4

ANEXO - INFOGRAFÍAS

Contagiar

Uso correcto:

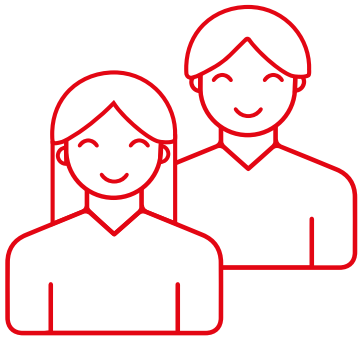
- **Transmitir, transmisión**

5

Grupos de alto riesgo

Uso correcto:

- **Grupos de población clave o grupos de población clave de población joven, cuando proceda**



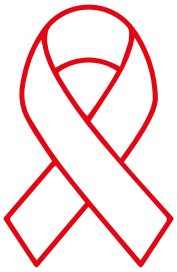
6

ANEXO - INFOGRAFÍAS

Lucha contra el VIH/SIDA

Uso correcto:

Respuesta, gestión de medidas contra, iniciativa, acción, esfuerzo, programas, intervenciones, etc

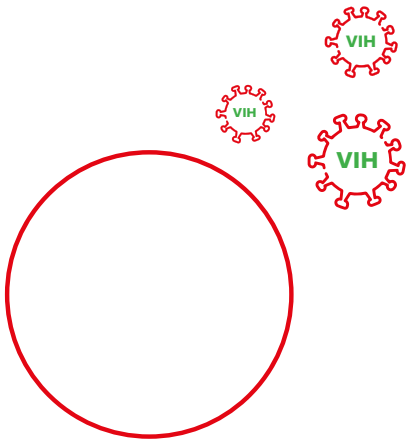


7

Riesgo de SIDA

Uso correcto:

Riesgo de infección o riesgo de exposición al VIH



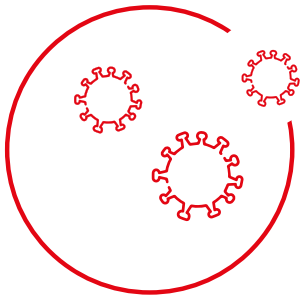
8

ANEXO - INFOGRAFÍAS

Enfermedades de transmisión sexual (ETS) / enfermedades venéreas (EV)

Uso correcto:

Infecciones de transmisión sexual (ITS)



9

Poblaciones objetivo

Uso correcto:

Poblaciones prioritarias o grupos de población clave

10

VIH
experts

preguntas
con respuesta

03

EVA POVEDA

Eva Poveda López, creadora y líder del Proyecto VIH Ciencia Abierta. Responsable del Grupo de Investigación Virología y Patogénesis del Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur.
Se encarga de entrevistar a los protagonistas de los avances científicos en el ámbito de la infección por VIH.

ENTREVISTA A

INMA JARRÍN

Investigadora Científica en el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, desde donde dirijo la Unidad de Coordinación de la cohorte CoRIS. Y Jefa de grupo del CIBER de Enfermedades Infecciosas.

Eva Poveda entrevista e Inma Jarrín sobre el Diagnóstico del VIH: ¿cómo, cuándo y dónde se puede realizar la prueba de VIH?, ¿Cuál es el impacto del diagnóstico tardío?, ¿Cuál es la situación en España en relación a este objetivo de ONUSIDA? A estás y a otras preguntas encontrarás respuesta en esta entrevista.

✳ Enlace a la entrevista:
hivandco.com/entrevistas

ENTREVISTA A

CARLOS INIESTA

Coordinador de Investigación de la Sociedad Española Interdisciplinar del SIDA.

Eva Poveda entrevista a Carlos Iniesta sobre la Prevención del VIH: ¿cómo se transmite y cómo podemos prevenir el VIH?, ¿en qué consiste la profilaxis pre-exposición (PrEp) y qué impacto ha tenido en nuestro país? A estás y a otras preguntas encontrarás respuesta en esta entrevista.

* Enlace a la entrevista: hivandco.com/entrevistas

ENTREVISTA A

JUAN AMBROSIONI

Médico de la Unidad VIH/SIDA y Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clinic de Barcelona, investigador acreditado de la FUNDACIÓ DE RECERCA CLÍNIC BARCELONA-IDIBAPS y coordinador de las Guías europeas de VIH/SIDA de la Sociedad europea de VIH/SIDA (European AIDS Clinical Society).

Eva Poveda entrevista e Juan Ambrosioni sobre el Tratamiento del VIH: ¿en qué consiste el tratamiento actual del VIH y cómo se administra? ¿cuál es la esperanza de vida de las personas con VIH? ¿Cuál es el significado de indetectable=intransmisible?. A estás y a otras preguntas encontrarás respuesta en esta entrevista.

✳ Enlace a la entrevista:
hivandco.com/entrevistas

ENTREVISTA A

BEATRIZ MOTHE

Médica en el servicio de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, en Badalona e investigadora asociada en el Instituto de investigación del Sida IrsICaixa.

Eva Poveda entrevista a Beatriz Mothe sobre Vacunas, nuevas terapias y cura del VIH: ¿Por qué todavía no tenemos una vacuna para prevenir el VIH?, ¿cuáles son los principales retos de los ensayos clínicos con inmunoterapias? ¿qué proyectos de investigación en el área de cura se lideran desde España?. A estás y a otras preguntas encontrarás respuesta en esta entrevista.

✳ Enlace a la entrevista:
hivandco.com/entrevistas

CIENCIA ABIERTA
VIH