

# La investigación contra la gran epidemia del siglo XX

Julia del Amo Valero | M<sup>a</sup> Teresa Coiras López

Asunción Díaz Franco | M<sup>a</sup> Teresa Pérez Olmeda





**JULIA DEL AMO VALERO**

Médica, doctora por la Universidad Miguel Hernández de Alicante y profesora de investigación en el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III. Sus líneas de investigación están centradas en los estudios de cohortes multicéntricos de la infección por el VIH y abordan la progresión clínica de la infección y los factores biológicos y sociales que influyen sobre esta.

**MARÍA TERESA COIRAS LÓPEZ**

Farmacéutica, doctora por la Universidad Complutense de Madrid y científica en la Unidad de Inmunopatología del SIDA en el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III. Su trabajo se desarrolla en el descubrimiento de nuevas estrategias para reducir el tamaño del reservorio durante la infección por el VIH, el estudio de los mecanismos fisiológicos que inducen la reposición y mantenimiento del reservorio latente del VIH.

**ASUNCIÓN DÍAZ FRANCO (COORDINADORA)**

Médica y doctora por la Universidad Complutense de Madrid. Trabaja como científica en el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, coordinando diferentes sistemas de información sobre el VIH en España. Sus investigaciones están centradas en la epidemiología de la infección por el VIH y enfermedades asociadas, tanto en la población general como en poblaciones vulnerables.

**MARÍA TERESA PÉREZ OLMEDA**

Bióloga, doctorada por la Universidad Complutense de Madrid y científica en la Unidad de Inmunopatología del SIDA en el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III. Su línea de investigación actual es el estudio de la envoltura viral del VIH para establecer las características fenotípicas y genotípicas del VIH en pacientes con infección aguda.

Julia del Amo Valero, María Teresa Coiras López,  
Asunción Díaz Franco y María Teresa Pérez Olmeda

# VIH

LA INVESTIGACIÓN CONTRA LA GRAN EPIDEMIA  
DEL SIGLO XX



MÁS QUE SALUD

COLECCIÓN EDITADA CONJUNTAMENTE CON EL INSTITUTO DE SALUD

CARLOS III



© JULIA DEL AMO VALERO, MARÍA TERESA COIRAS LÓPEZ, ASUNCIÓN  
DÍAZ FRANCO Y MARÍA TERESA PÉREZ OLMEDA, 2017

© INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, 2017  
MONFORTE DE LEMOS, 5  
28029 MADRID  
TEL. 91 822 20 00  
WWW.ISCIII.ES

© LOS LIBROS DE LA CATARATA, 2017  
FUENCARRAL, 70  
28004 MADRID  
TEL. 91 532 20 77  
FAX. 91 532 43 34  
WWW.CATARATA.ORG

VIH.  
LA INVESTIGACIÓN CONTRA LA GRAN EPIDEMIA DEL SIGLO XX

ISBN (CATARATA): 978-84-9097-360-8  
DEPÓSITO LEGAL: M-25.330-2017  
IBIC: PDZ/MJCJ2  
NIPO: 062170143

ESTE LIBRO HA SIDO EDITADO PARA SER DISTRIBUIDO. LA INTENCIÓN DE LOS EDITORES ES QUE SEA UTILIZADO LO MÁS AMPLIAMENTE POSIBLE. QUE SEAN ADQUIRIDOS ORIGINALES PARA PERMITIR LA EDICIÓN DE OTROS NUEVOS Y QUE, DE REPRODUCIR PARTES, SE HAGA CONSTAR EL TÍTULO Y LA AUTORÍA.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN. LA GRAN EPIDEMIA DEL SIGLO XX 7

CAPÍTULO 1. ¿QUÉ ES EL VIH? ORIGEN Y CARACTERÍSTICAS  
DEL VIRUS 19

CAPÍTULO 2. EL SISTEMA INMUNITARIO Y EL VIH 37

CAPÍTULO 3. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD  
Y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN 53

CAPÍTULO 4. LA INFECCIÓN POR EL VIH EN CIFRAS 64

CAPÍTULO 5. EL ENVEJECIMIENTO DE LAS PERSONAS  
CON INFECCIÓN POR EL VIH 78

CAPÍTULO 6. EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:  
UNA HISTORIA DE FRACASOS Y GRANDES LOGROS 90

CAPÍTULO 7. LA IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN 110

BIBLIOGRAFÍA 123



La historia de la epidemia del VIH es una historia de dolor y sufrimiento con millones de enfermos y muertos en todo el mundo. Es también una historia de miedos y aislamiento por el estigma y discriminación que sufrieron o sufren muchas personas. Pero a su vez es una historia de lucha, de avances científicos, de organización de la sociedad civil, de puesta en marcha de grandes planes y objetivos mundiales.

Desde la aparición a principios de los años ochenta de los primeros casos de neumonía grave en individuos jóvenes sanos, que presentaban una pérdida de las defensas naturales del organismo, para la cual no había nombre, y que suscitó desconcierto en la comunidad científica, los avances en este campo se han producido a gran velocidad (figura 1). En menos de diez años se aisló el virus, se desarrollaron métodos de diagnóstico comerciales y ya se habían descubierto los primeros tratamientos. En pocas enfermedades se produjo tal inversión de recursos destinados a la identificación del agente causal y a la obtención de un tratamiento efectivo.

Desde los primeros años de la epidemia hasta mediados de los años noventa el tratamiento de los enfermos era básicamente paliativo con el fin de proporcionarles cuidados hasta que se desarrollaba el fatal desenlace al que estaban todos abocados: la muerte. En un artículo publicado en julio de 2017 por Granich *et al.* en *Lancet*, se denomina este periodo de la historia de la epidemia del VIH como la “fase de la devastación”.

A partir de la aparición de los primeros fármacos se abrió una puerta a la esperanza. Es la fase que los autores citados llaman de “descubrimiento y acción”; con la aparición del tratamiento combinado de alta eficacia en 1996 se produjo un cambio espectacular en la supervivencia de los pacientes, si bien en los primeros años los tratamientos eran muy tóxicos y presentaban muchos efectos secundarios. En esta etapa, que duraría hasta 2009, se descubren nuevas terapias con menos efectos adversos y aumenta el número de personas que reciben tratamiento en todo el mundo.

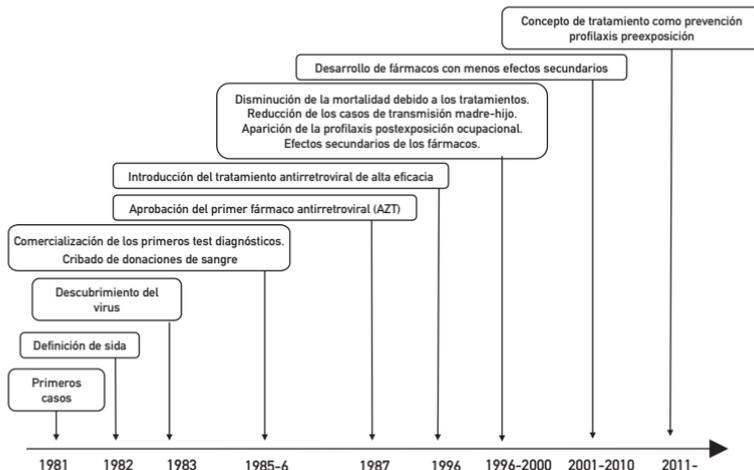
A partir de 2010, la comunidad científica comienza a hablar de la posibilidad de acabar con la epidemia de sida. Aun sin existir tratamiento curativo o una vacuna preventiva, la publicación en 2011 de los resultados del estudio HPTN 052, en el que se demostró la eficacia del tratamiento anti-retroviral para prevenir la transmisión sexual del VIH en parejas serodiscordantes, es decir, aquellas en las que uno solo de los miembros de la pareja está infectado, puso de relieve que el tratamiento es también una medida de prevención. Esta medida, junto con otras como el uso de métodos barrera y la profilaxis pre y postexposición (PrEP y PPE) forman parte de la prevención combinada y serán desarrolladas en mayor profundidad más adelante.

En aquellas personas que están en tratamiento y controlan la infección por el VIH, las preocupaciones actuales se centran en el envejecimiento acelerado que sufren

estos pacientes, en la aparición de otras patologías asociadas a la edad y en el desarrollo de enfermedades no relacionadas con el VIH, lo que supone que muchos de ellos están sujetos a múltiples terapias.

FIGURA 1

ALGUNOS HITOS CIENTÍFICOS EN LA HISTORIA DE LA EPIDEMIA DEL VIH



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

## LA INFECCIÓN POR EL VIH Y SU IMPACTO EN LA SOCIEDAD

La historia de la infección por el VIH es fascinante desde el punto de vista científico y también por la manera en que ha impactado en la sociedad. Al inicio de la epidemia fue denominada la enfermedad de las 4 "H" debido a que los primeros casos afectaron a hombres homosexuales, consumidores de heroína, pacientes procedentes de Haití y hemofílicos, generando la falsa creencia de que solo afectada a estos grupos de población. La expansión de la enfermedad hizo que este pensamiento fuera desechado,

poniendo de manifiesto la importancia de las enfermedades infecciosas, que parecían “superadas” en los países más desarrollados con la llegada de los antibióticos y vacunas. Hechos recientes como la epidemia de gripe aviar o el virus del ébola, así como la expansión de las resistencias a los antibióticos, corroboran la importancia que las enfermedades infecciosas siguen teniendo en la actualidad.

Dependiendo de la edad del lector de este libro hay acontecimientos que le sonarán y otros no. El fallecimiento de Rod Hudson en 1985 debido al sida, estrella del cine de Hollywood de los años cincuenta y sesenta, junto con el deterioro físico mostrado en sus últimas fotografías hizo que la sociedad occidental se diera cuenta de que la enfermedad estaba más cerca de lo que se creía. Otros hechos que suscitaron gran conmoción fueron la revelación que hizo el famoso jugador de baloncesto de la NBA, Magic Johnson, de su estado serológico en 1991 o el fallecimiento de Freddie Mercury, alma del grupo Queen. Posteriormente, otras muchas personas anónimas han declarado tener la infección visibilizando la existencia del VIH y haciendo frente a los prejuicios.

Otra forma de ver cómo la enfermedad está presente en la sociedad es a través del cine y son numerosas las películas que de forma directa o indirecta abordaban el tema. En una revisión realizada por António Pais de Lacerda se analiza cómo las películas describen las diferentes etapas de la epidemia, representando los miedos y las incertidumbres iniciales, la respuesta de diferentes grupos sociales, la batalla contra la ignorancia, las luchas por el acceso a un tratamiento, la afectación de los enfermos y de su entorno. De todas ellas hay que destacar *Philadelphia*. La película cuenta la historia de un joven abogado que es despedido del bufete en el que trabaja cuando sus jefes se enteran de que ha contraído el sida; este decide

demandar a la empresa por despido improcedente, aunque en un principio ningún abogado acepta defender su caso. Debido a su gran éxito comercial, puso de relieve la problemática de la discriminación de la población gay en Estados Unidos dentro del contexto del sida y sirvió para hacer visible la enfermedad y favorecer el debate social, exponiendo de forma dramática la injusticia de la discriminación. Debido a la época en la que fue realizada, presentó la realidad social del sida cuando era una enfermedad terminal y en la que el estigma marcaba el día a día de todos los que vivían con el virus.

En la lucha frente al estigma y la discriminación han tenido un papel crucial la movilización tanto de las personas afectadas como del resto de la sociedad civil. Tan solo siete meses después de la primera notificación de casos, en 1982, se crea en Estados Unidos la primera asociación de afectados y voluntarios en defensa de los derechos de los enfermos y en contra de la discriminación, llamada Gay Men Health Crisis (crisis de la salud de los hombres gay) y que sigue activa a día de hoy. Al año siguiente, en la ciudad estadounidense de Denver, un grupo de activistas elabora por primera vez los principios que recogen los derechos básicos de las personas afectadas por el VIH, conocidos como los Principios de Denver. Esta declaración, en la que se reivindicaba la experiencia de las personas afectadas por el VIH como parte fundamental de la respuesta a la infección, sentó las bases del movimiento ciudadano en defensa de los derechos y el empoderamiento de las personas con VIH, conocida en la actualidad como activismo social en sida. Los Principios de Denver se han renovado 34 años más tarde en la Declaración de Madrid, realizada en el marco de la conferencia mundial de personas LGTB (Lesbianas, Gays, Transexuales, Bisexuales) que viven con el VIH, organizada por la Confederación COGAM (Colectivo

de Lesbianas, Gays, Transexuales y Bisexuales de Madrid) con motivo del World Pride 2017.

Muchas son las organizaciones que trabajan en la lucha frente al VIH en diferentes facetas: proporcionando información sobre la enfermedad y métodos de prevención, dando apoyo a enfermos y sus familiares, interviniendo sobre poblaciones especialmente vulnerables a la infección —muchas de difícil acceso para el sistema sanitario—, realizando actividades de diagnóstico precoz, etc. Además, forman parte activa de las decisiones tomadas por organismos nacionales e internacionales en temas de políticas sanitarias. Como símbolo internacional de la lucha contra el sida, en 1991, Frank Moore creó en Nueva York el lazo rojo como emblema de la lucha contra el sida y de la solidaridad con las personas afectadas por el VIH, las fallecidas y sus familiares. Este emblema ha llegado hasta nuestros días y continúa siendo utilizado por los gobiernos y ONG en campañas de información y prevención. La lucha frente a otras enfermedades ha tomado como ejemplo este emblema y son muchas causas que se representan con lazos de diferentes colores.

## LAS INSTITUCIONES INTERNACIONALES

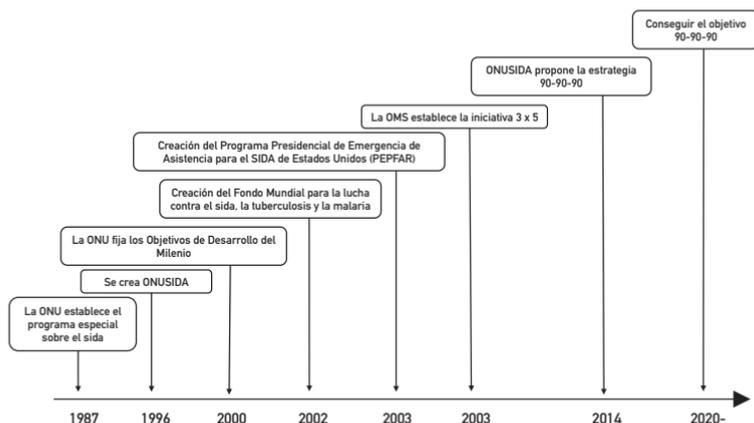
El alcance y consecuencias de la enfermedad también llevaron a una movilización de las organizaciones internacionales, aunque a un ritmo más lento del esperado (figura 2).

En 1988 una sesión especial de la Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) declaró por unanimidad el interés universal en la lucha coordinada contra el sida. Casi diez años más tarde, en 1996, la ONU crea el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH y Sida (ONUSIDA), con el objetivo de coordinar la respuesta internacional a la epidemia de VIH y

actuar como garante de la acción global y concertada contra el SIDA. ONUSIDA tiene su sede central en Ginebra (Suiza) y se compone de representantes gubernamentales, de 11 organizaciones del Sistema de Naciones Unidas que copatrocinan y ONG que incluyen asociaciones de personas que viven con el VIH. Sus actividades se centran en el intercambio de información y conocimientos sobre la epidemia y las vías para mitigar su impacto, la promoción de la coherencia y complementariedad de las actuaciones de los programas de lucha contra el VIH, de los copatrocinadores y la intensificación de los compromisos en la lucha contra el SIDA en todos los frentes.

FIGURA 2

ALGUNOS HITOS DE LAS ORGANIZACIONES INTERNACIONALES



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

El acceso a los tratamientos en los países menos desarrollados fue mejorando debido a iniciativas como la creación del Fondo Mundial para de lucha contra el sida, la tuberculosis y la malaria en 2001, el Programa Presidencial de Emergencia de Asistencia para el SIDA de Estados Unidos (PEPFAR, por sus siglas en inglés), la Fundación

Bill Gates y muchas ONG, entre cuyos objetivos se encontraba recaudar y repartir recursos para la lucha contra el sida. Un hecho sin precedentes fue la iniciativa de Brasil que, en 1997, apeló a una situación de emergencia nacional para poder proporcionar tratamiento a sus pacientes con fármacos genéricos (fármacos con el mismo principio activo fabricados por laboratorios diferentes a los que lo patentaron), saltándose las leyes que protegían las patentes y convirtiéndose en el primer país en vías de desarrollo en facilitar terapia antirretroviral a través del su sistema de salud pública. Brasil comienza así una campaña de presión que tiene como consecuencia que la mayor parte de las empresas farmacéuticas redujeran el precio de los tratamientos y que otros países como India y Tailandia empezaran también a fabricar fármacos genéricos.

En la década de los años 2000, los organismos internacionales realizan importantes planes a nivel mundial. La ONU expone los Objetivos de Desarrollo del Milenio en el año 2000, entre los cuales se incluía específicamente el compromiso de frenar y revertir la epidemia de sida para 2015, para lo cual se estableció un conjunto de indicadores para medir la consecución de dicho objetivo. Posteriormente, se realizaron diferentes declaraciones políticas para el compromiso frente a la lucha contra el sida.

En 2003, la OMS estableció la meta "3 x 5" (3 millones para 2005), con el fin de aumentar la cobertura de tratamiento antirretroviral en los países más afectados. Para ellos se precisó de acuerdos entre gobiernos nacionales, las organizaciones internacionales, la sociedad civil y las comunidades. Se puso de manifiesto la importancia del liderazgo gubernamental que debía incluir el establecimiento de fórmulas de cooperación con diversos grupos de la sociedad civil y la instauración de mecanismos que permitan aprovechar los conocimientos disponibles dentro de las

comunidades. La OMS y otras organizaciones internacionales se dedicaron a facilitar y respaldar ese proceso.

En 2014, un total de 193 Estados miembros de la ONU, junto con la participación de la sociedad civil y otras partes interesadas, acordaron 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible como continuación de los objetivos proclamados en el año 2000 y de nuevo la lucha contra el VIH estaba incluida de forma explícita dentro del objetivo 3, que busca garantizar una vida saludable y promover el bienestar para todos y para todas las edades, con un epígrafe propio. De forma alineada con estos objetivos, ONUSIDA lanzó una estrategia para 2016-2021 denominada "Acción acelerada para acabar con el sida", con el fin de alcanzar varios de esos objetivos en 2020. Entre ellos, se incluyen los siguientes: reducir la cifra de nuevas infecciones por el VIH en un 75%, conseguir que no se produzcan nuevas infecciones por el VIH entre los niños y garantizar que el 90% de las personas que viven con el VIH estén diagnosticadas, que el 90% que lo conocen su infección tengan acceso al tratamiento y que el 90% de las personas que lo tengan logren reducir la carga viral, lo que contribuirá a mejorar su estado de salud y disminuir el riesgo de transmisión del virus. Esta es la denominada "estrategia 90-90-90".

## LAS INSTITUCIONES EN ESPAÑA

La epidemia de VIH en España estaba en sus inicios íntimamente ligada al uso de drogas inyectadas, como se verá más adelante, por lo que los principios de la lucha frente a la enfermedad datan de 1985 con la creación del Plan Nacional sobre Drogas y el desarrollo de una red asistencial para los pacientes consumidores de drogas y la expansión de los programas de mantenimiento con metadona y

de intercambio de jeringuillas en todo el país, incluidas las prisiones.

Dos años después, en 1987, se crea la Comisión Nacional de Coordinación y Seguimiento de Programas de Prevención de Sida, cuyo órgano permanente es la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, perteneciente al Ministerio de Sanidad, y cuya misión es establecer mecanismos para la adopción de medidas de control de esta enfermedad. En 1993 se modifica la composición de esta comisión en la cual están representadas las comunidades autónomas, departamentos ministeriales con competencias en materia del VIH, los colegios profesionales y las ONG. El trabajo se organiza en tres subcomisiones: prevención, epidemiología y área asistencial. En 1997, se desarrolla el primer Plan Multisectorial frente al VIH, con vigencia hasta 2000, en el que se definen las prioridades, estrategias y objetivos de la lucha contra el sida en nuestro país en aspectos de prevención, atención a los pacientes, formación a profesionales, investigación, vigilancia epidemiológica y participación ciudadana. A continuación, se realiza el siguiente para el periodo 2001-2005, donde se reajustan los objetivos según los nuevos avances conseguidos hasta la fecha y se adoptan los objetivos globales aprobados por la Asamblea Mundial de la Salud para el Sida. El penúltimo plan es el comprendido entre 2008 y 2012 y tenía como finalidad la coordinación de las administraciones públicas, garantizando la cohesión mediante un liderazgo fuerte, un compromiso continuo y la aplicación de los recursos necesarios, que sirvan a las comunidades autónomas y a los demás sectores corresponsables en la respuesta a la epidemia. Finalmente, el plan vigente es el Plan Estratégico de Prevención y Control de la infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual, 2013-2016, prorrogado hasta 2020 y que incorpora como novedad a los anteriores el ampliar su

campo de acción no solo al VIH, sino también a otras infecciones de transmisión sexual.

En el ámbito de la investigación en España cabe mencionar la creación del Grupo de estudio de SIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiológica Clínica (GESIDA) en 1997, que agrupa a los profesionales sanitarios que trabajan en materia de la infección por el VIH y que permitió compartir experiencias en cuanto al abordaje de estos pacientes, así como realizar estudios de investigación sobre diferentes aspectos (inmunología, respuesta al tratamiento, comorbilidades, etc.).

Un año más tarde se funda la Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida (SEISIDA) que, a diferencia de otras sociedades científicas, agrupa no solo a profesionales sanitarios sino a otros de diversos campos relacionados con la infección por el VIH (psicólogos, sociólogos, trabajadores sociales, etc.) y miembros de ONG. Esta sociedad constituye un foro donde las estrategias de la lucha contra el VIH se revisan desde distintos puntos de vista: ciencia básica, tratamiento, asistencia, cuidados de enfermería, epidemiología, prevención y aspectos sociales.

Una parte muy importante para llevar a cabo proyectos de investigación es la financiación. En 1999 se creó la Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE), dependiente del Ministerio de Sanidad y con apoyo financiero de la industria farmacéutica, y fue la primera agencia financiadora de la investigación sobre el VIH y sida en nuestro país, permitiendo el avance en el campo de la investigación con múltiples proyectos, como el desarrollo de las primeras cohortes de pacientes o ensayos sobre vacunación. Esta fundación desapareció con tal finalidad en 2014.

En 2003, el Fondo de Investigaciones Sanitarias crea las estructuras de investigación en red con el objetivo de potenciar la colaboración científica en distintas áreas de la

investigación biomédica, dentro de la cual se ha desarrollado la Red de Investigación en Sida (RIS), que agrupa a la mayoría de grupos de investigación sobre el VIH del país y que es una referencia a nivel nacional e internacional en la investigación en este campo.

El Instituto de Salud Carlos III también ha desarrollado un papel muy importante en la historia del VIH en España. La vigilancia epidemiológica del VIH y el sida en España se inició en 1983 al establecerse la Comisión Nacional de Trabajo sobre el Sida y con la creación del registro de casos de sida, que inicialmente se ubicó en el Ministerio de Sanidad y en 1988 se trasladó al Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III. A partir de esa fecha se realizó una intensa labor para mejorar los sistemas de información sobre el VIH y el sida, y se realizó una activa investigación en el campo de la epidemiología y de la salud pública en colaboración con el Centro Nacional de Microbiología, entre cuyas funciones destaca la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas, entre ellas el VIH, así como desarrollar la investigación biomédica en esta patología infecciosa. En 2001, el Instituto de Salud Carlos III se convierte en organismo público de investigación, dando cada vez más importancia a la actividad investigadora, sin abandonar su trabajo previo como órgano de apoyo científico-técnico al Sistema Nacional de Salud. La investigación en VIH es una de las líneas estratégicas del Instituto de Salud Carlos III, que se materializa en la asistencia técnica y producción científica de calidad.

Para finalizar, en este capítulo se ha realizado un repaso rápido por los más de 35 años de historia de la infección por el VIH y parte de los hitos aquí mencionados se desarrollarán con más profundidad a lo largo de este libro. Las autoras desean despertar tanto interés en los lectores como el que ellas ponen en su trabajo día a día.

## ¿QUÉ ES EL VIH? ORIGEN Y CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

### EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causal del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los primeros casos fueron comunicados el 5 de junio de 1981 por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos. Esta noticia anunciaba la aparición de varios casos de neumonía grave en jóvenes varones homosexuales de Nueva York y Los Ángeles. En ese momento, los investigadores sospecharon que se trataba de un nuevo agente de enorme trascendencia. Todos los pacientes mostraban una inmunosupresión global manifestada por una drástica disminución de linfocitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> (células implicadas en los mecanismos de defensa del organismo). A finales de 1981, estos cuadros de inmunosupresión se manifestaron en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), homosexuales, hemofílicos, haitianos y heroínomanos.

El término AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) o SIDA lo utiliza por primera vez en 1982 Bruce Voeller cuando los estudios epidemiológicos muestran que la transmisión se da por tres vías: parenteral, sexual y verticalmente madre-hijo. Es en este momento cuando comienza una epidemia no solo de expansión por todos los continentes, sino de miedo y estigma en torno a este virus. En ese momento, la comunidad científica comienza una verdadera "carrera" por conseguir identificar el agente causal.

En 1983, Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier, del Instituto Pasteur, aíslan por primera vez un retrovirus a partir de los nódulos linfáticos de uno de los pacientes enfermos y bautizan el virus como LAV. Un año más tarde, el grupo de Robert Gallo en los institutos nacionales de la salud de Estados Unidos y Jay Levy en San Francisco obtienen otros aislados que denominan respectivamente HTLV-III (virus linfotrópico humano tipo III) y ARV (virus relacionado con el sida). Finalmente, una vez verificados que los tres virus reportados tenían grandes similitudes y pertenecían a la misma familia, el nuevo agente infeccioso fue denominado virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1). En 1986, el equipo del Instituto Pasteur aisló un segundo virus capaz de producir sida en humanos y que se denominó VIH-2.

## ORIGEN DEL VIH

El VIH es un virus ARN que pertenece al género lentivirus de la familia Retroviridae. El material genético del VIH es muy similar al virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV), que infecta de forma crónica a primates superiores —chimpancés y gorilas— en África central. Los datos apuntan a que el virus del chimpancé (SIVcpz) es el resultado de

una mezcla de virus de cuatro macacos diferentes. A lo largo de la evolución, el chimpancé ha podido actuar como una "coctelera molecular" generando variantes que han sido transmitidas al hombre en lo que se conoce como "salto interespecie", pero este no es ni sencillo ni frecuente debido a las barreras que cada especie tiene y que se denominan "factores de restricción". Para que el virus pueda propagarse en otra especie y generar una epidemia, ambas especies deben vivir en el mismo territorio y entrar en contacto; en el caso del VIH, la caza fue con toda probabilidad el mecanismo de transmisión interespecie. Pero para que el "salto" sea eficaz, este debe sobrepasar estos factores de restricción y el virus debe mejorar su capacidad infectiva.

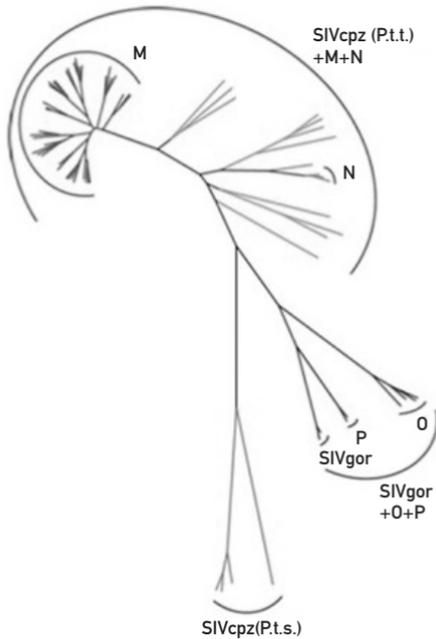
Además de la coincidencia geográfica y temporal, la proximidad filogenética entre estas especies, la gran variabilidad del VIH y los factores socioeconómicos y demográficos que se dieron en un momento determinado, todos ellos favorecieron la propagación del virus. Probablemente, este salto ocurrió con anterioridad en muchas ocasiones a lo largo de miles de años, pero solo tuvo éxito cuando todos estos factores confluyeron. Se estima que el salto definitivo del grupo M se produjo en Kinshasa entre los años 1930-1950.

Es precisamente la enorme variabilidad del VIH la que demuestra que este "salto interespecie" ocurrió en más de una ocasión. Estos saltos generaron la infección por cuatro variantes del VIH-1, los grupos M, N, O y P: los grupos M y N se originaron a partir de una cepa (SIVcpz) presente en los chimpancés del sur de Camerún y los grupos O y P a partir de los virus que infectan a los gorilas (SIVgor). El grupo M es el responsable del 95% de las infecciones y está dividido en 9 subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J y K) y más de 80 formas circulantes recombinantes (CRFs). Los grupos M, O y P tienen una baja capacidad

infectiva probablemente porque se encuentran menos adaptados a nuestra especie. Por su parte, el VIH-2 tiene su origen en los virus que infectan a los macacos mangabeys grises (SIVsmm) que habitan en África occidental y se divide en 8 subtipos (A, B, C, D, E, F, G, H) y una forma recombinante AB.

FIGURA 3

REPRESENTACIÓN DEL ÁRBOL FILOGENÉTICO BASADO EN LA ALINEACIÓN COMPLETA DE LA SECUENCIA DEL GENOMA CON LOS GRUPOS DEL VIH-1, GRUPO M (SUBTIPOS: A, B, C, D, F, G, H, J Y K) Y GRUPOS N Y O. LA FIGURA MUESTRA CÓMO ESTOS GRUPOS PARECEN HABER SURGIDO DE VIRUS TRANSMITIDOS DE CHIMPANCÉS A HUMANOS



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

Una vez que se produjo el éxito de transmisión entre ambas especies, la infección pudo quedar limitada a la selva o a pequeñas zonas rurales generando pequeños focos que

se extinguieron con el tiempo. Sin embargo, el uso de esclavos nativos y el comercio a través del río Congo hasta la ciudad de Kinshasa pudo favorecer la diseminación de la infección. En aquel periodo, Kinshasa era una ciudad muy poblada y un centro de comunicaciones ferroviarias y fluviales en África. Es posible que, unido a las condiciones de pobreza, determinadas prácticas de inyecciones con agujas no esterilizadas contribuyeran a expandir la epidemia.

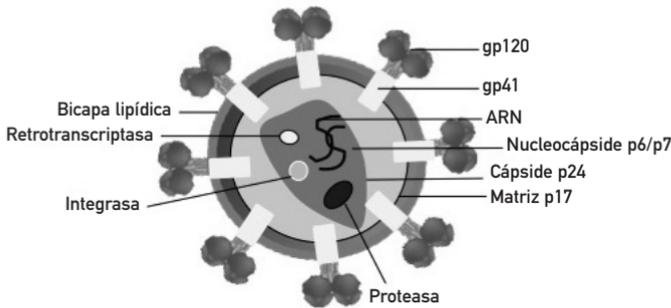
A partir de aquí, el contacto sexual, las prácticas sanitarias con material contaminado y la utilización del ferrocarril pudieron ser los detonantes de la posterior expansión y entrada del virus en el resto de países. Estudios evolutivos confirman que alrededor de 1960 el virus se trasladó a Haití a partir de un individuo o de un grupo muy reducido de nativos haitianos provenientes del Congo. En los años setenta, el turismo sexual pudo favorecer la diseminación del virus a Estados Unidos y de aquí al resto de países como consecuencia de la migración global.

## ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN GENÓMICA DEL VIH

El virus del VIH es una partícula esférica de 100-120 nm de diámetro. El material genético está formado por dos cadenas de ARN de cadena sencilla y polaridad positiva, con un tamaño aproximado de 9,8 kilobases, que codifican para los genes virales. Las cadenas de ARN se encuentran asociadas a las proteínas de la nucleocápside (p6 y p7) y a las enzimas implicadas en las distintas fases del ciclo viral: transcriptasa inversa (TI), proteasa e integrasa. Todo este material está rodeado por una cápside o core de proteína p24 que a su vez está recubierta por la proteína de la matriz p17. La estructura más externa es la envoltura viral formada

por una bicapa de lípidos y 2 proteínas que se organizan en unas 14 espículas formadas por tres glicoproteínas de superficie (gp120) y tres glicoproteínas transmembrana (gp41).

FIGURA 4  
ESTRUCTURA DE LA PARTÍCULA VIRAL DEL VIH

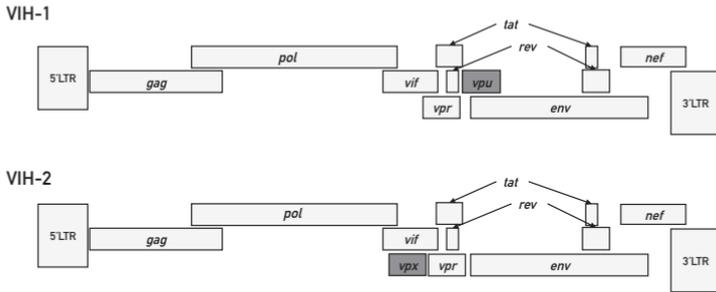


FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

En cuanto a la organización genómica, VIH-1 y VIH-2 presentan genomas muy similares compuestos por 3 genes estructurales que codifican las proteínas virales y 6 genes reguladores. Los genes estructurales son el gen *env*, que codifica las glicoproteínas de la envuelta; el gen *gag*, que codifica las proteínas de la matriz y del core viral, y el gen *pol*, que codifica las enzimas responsables de la transcripción inversa, la integración y el procesamiento de los precursores proteicos. Los genes reguladores son *tat*, *rev*, *vpr*, *vpu* (*vpx* en el caso del VIH-2), *vif* y *nef*. El gen *tat* codifica el transactivador de la expresión génica del VIH (Tat). El gen *rev* codifica la fosfoproteína Rev responsable de la exportación nuclear, estabilización y utilización del ARNm viral no procesado. El gen *vpu* codifica para la proteína viral Vpu, exclusiva del VIH-1 cuya función es la degradación de CD4 en el retículo endoplasmático y el incremento de la liberación de viriones de la membrana plasmática de las células infectadas. En el caso del VIH-2, el gen *vpx* parece ser homólogo al

gen *vpr* del VIH-1 y resulta esencial en la replicación en los macrófagos y en las células T. El gen *nef* codifica para la proteína Nef, proteína muy inmunogénica y una de las primeras proteínas producidas en las células infectadas. El gen *vpr* codifica para la proteína Vpr, de localización nuclear, cuyas funciones son la importación nuclear de los complejos de preintegración, la parada en la fase G<sub>2</sub> del ciclo celular y la inducción de la apoptosis y diferenciación celular y la transactivación de los genes celulares. Por último, el gen *vif* codifica para el factor infectivo viral (Vif) que actúa incrementando la infectividad y está implicado en la protección del genoma viral, ya que impide la encapsidación de algunos factores antivirales (APOBEC3G y APOBEC3F).

FIGURA 5  
ORGANIZACIÓN GENÓMICA DEL VIH-1/2



## PROTEÍNAS CELULARES EN EL VIH

Además de las proteínas codificadas por el genoma del VIH, existen más de una treintena de proteínas celulares tanto en el interior como en la superficie de la partícula viral que se incorporan durante el proceso de gemación y ensamblaje. La adquisición de estas proteínas celulares confiere a la partícula viral una serie de ventajas en los procesos de replicación viral y escape del sistema inmune.

Las proteínas celulares TRIM5 $\alpha$ , APOBEC3G, SAMHD1 y Tetherina actúan como barreras o factores de restricción activados de manera coordinada por interferones (proteínas que dirigen la inmunidad inmediata ante una infección), bloqueando el virus en distintas etapas del ciclo replicativo. Pero el virus es capaz de contraatacar y frenar estos factores de restricción celular. De TRIM5 $\alpha$  se deshace mutando los residuos de aminoácidos de la cápside viral con los que TRIM5 $\alpha$  interacciona impidiendo su unión y permitiendo la decapsidación y liberación del ARN genómico. Para neutralizar APOBEC3G, el VIH-1 utiliza el gen *vif*, que se une a APOBEC3G impidiendo que se incorpore en la partícula viral y lo arrastra a la maquinaria de degradación de la célula. El proceso para bloquear Tetherina es realizado en el VIH-1 por el gen *vpu*, mientras que en otras especies esta función la realiza el gen *nef*. Los productos de estos genes virales se unen a Tetherina y la degradan en la maquinaria celular del proteasoma. Mediante este mecanismo, Tetherina no puede impedir la liberación de viriones que infectarán nuevas células.

## VARIABILIDAD DEL VIH

La variabilidad del VIH fue conocida por la comunidad científica desde el comienzo de la epidemia. La identificación de un nuevo tipo, el VIH-2, y la clasificación del VIH-1 en cuatro grupos filogenéticos hacían intuir una enorme diversidad.

Una de las características del VIH es su estructura de cuasiespecie, es decir, un conjunto de genomas relacionados pero que presentan mutaciones. Los estudios de secuenciación y los ensayos de inmunización en animales confirmaron la variabilidad del virus y afianzaron la sospecha de un

fracaso en los prototipos de vacunas, ya que los anticuerpos generados solo neutralizarían al virus de origen. También confirmaban la aparición de mutaciones de resistencia como respuesta a la presión ejercida por el sistema inmune y/o a los fármacos antirretrovirales. Pero, además, existen otros fenómenos que favorecen esta diversidad como son la alta tasa de replicación/mutación y los fenómenos de recombinación e hipermutación.

Este fenómeno de variabilidad se hace notable durante el proceso de replicación viral en el que se producen unos 10 billones de nuevas partículas al día y en el que participa una enzima, la transcriptasa inversa (TI), que carece de mecanismo corrector de errores. El resultado es que en cada ciclo de replicación se están generando entre 5-10 mutaciones, lo que resulta de un total de 10 millones de mutaciones al día. A esta elevada tasa de replicación/mutación se suma la recombinación que se produce cuando la célula está infectada por varios virus, de forma que durante la síntesis de la nueva cadena de ADN, los saltos que realiza la TI entre las cadenas molde generan virus con mezcla de genomas. Este proceso de recombinación también se ha descrito durante una superinfección (infección simultánea de dos cepas virales). La hipermutación mediada por factores celulares (APOBEC3G) y virales es otro de los mecanismos de restricción implicados en la variabilidad del VIH.

## CICLO BIOLÓGICO DEL VIH

### ENTRADA Y FUSIÓN

La entrada del virus en la célula es un proceso secuencial que se inicia con el reconocimiento y unión de gp120 al receptor CD4 y los receptores de quimiocinas CCR5 y

CXCR<sub>4</sub>. Según la capacidad para unir uno u otro correceptor, las variantes del VIH se clasifican según su tropismo en R<sub>5</sub> (utilizan solo el receptor CCR<sub>5</sub>), X<sub>4</sub> (utilizan solo el receptor CXCR<sub>4</sub>) o duales R<sub>5</sub>/X<sub>4</sub> (pueden utilizar ambos correceptores). Las variantes R<sub>5</sub> son las más abundantes tanto en la infección aguda como crónica, mientras que las variantes X<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>/X<sub>4</sub> aparecen en fases avanzadas de la infección. En esta unión se suceden una serie de cambios conformacionales que exponen el dominio V3 (región variable de la envuelta del VIH) y regiones adyacentes a los correceptores de quimiocinas CCR<sub>5</sub> y/o CXCR<sub>4</sub>. Esta estructura genera un movimiento de unión de la gp<sub>41</sub>, originando un plegamiento de la membrana plasmática y viral que culmina con la fusión de ambas membranas.

## DECAPSIDACIÓN

Después de la fusión se da la internalización de la nucleocápside viral y se produce la decapsidación del genoma viral. Este proceso puede ser inhibido por un factor de restricción celular, TRIM<sub>5</sub> $\alpha$ , tal y como se ha descrito anteriormente.

## RETROTRANSCRIPCIÓN

A partir de este momento, y solo cuando la célula está activada, se da la síntesis de ADN a partir del ARN viral o retrotranscripción mediante la acción de la transcriptasa inversa. En el caso de que la célula permanezca en reposo, el material genético es degradado entre 3-15 días por las nucleasas celulares. En este bloqueo viral existe otro factor de restricción celular, SAMHD<sub>1</sub>, que actúa inhibiendo la retrotranscripción. Sin embargo, cuando la célula se

activa, SAMHD1 se fosforila y se anula su actividad iniciándose el proceso de retrotranscripción.

## INTEGRACIÓN

El ADN recién sintetizado une factores celulares y virales formando el complejo preintegración que pasa al núcleo y se integra en el genoma de la célula mediante la enzima integrasa. Se estima que en cada célula infectada se integran una media de 3-4 copias de ADN viral. Una vez integrado, se origina la forma proviral del VIH que podría iniciar la transcripción del genoma viral o permanecer integrado durante años en la célula. No obstante, no todo el ADN sintetizado termina integrándose en el genoma celular y un 90% origina formas episomales y lineales que podrían ser susceptibles de integración si la célula es activada. La relevancia de la formación de reservorios es fuente potencial de virus y el gran obstáculo para la curación ya que cuando el paciente está en tratamiento antirretroviral con niveles de carga viral indetectable, la célula puede activarse y generar una replicación viral a partir de estos reservorios latentes.

## TRANSCRIPCIÓN

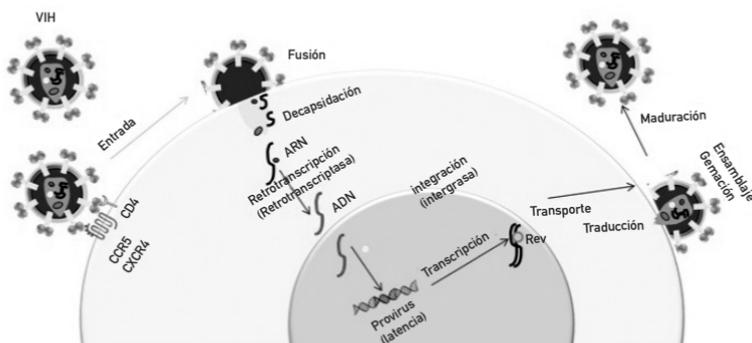
A continuación se sucede la iniciación de la transcripción que depende esencialmente de factores celulares. El primer factor implicado en el tránsito de latencia viral a reactivación es NF- $\kappa$ B (elemento regulador esencial en los linfocitos CD4). Este factor no está activo en los linfocitos en reposo, lo que explica que, en la replicación del VIH, el estado de activación de los linfocitos infectados guarde un papel fundamental. Esto quiere decir que en estado de reposo celular se da la latencia viral y, cuando la célula se activa, se inicia la transcripción y, en consecuencia, la replicación viral.

## ENSAMBLAJE Y MADURACIÓN

En este último proceso del ciclo biológico del VIH se da la maduración de los viriones y el ensamblaje de las proteínas virales. Las proteínas virales implicadas en este proceso son Vif, Vpu y la proteasa. La proteasa viral procesa las poliproteínas gag y gag-pol, que desencadenan la gemación de la partícula viral madura. Los viriones liberados al espacio extracelular pueden ser bloqueados por una proteína de membrana, tetherina, que actúa secuestrando los viriones en la membrana celular. De nuevo, el virus puede contrarrestar la acción de estas proteínas celulares mediante la proteína viral Vpu, permitiendo la liberación de los viriones.

FIGURA 6

### CICLO BIOLÓGICO DEL VIH



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

## CICLO DE INFECCIÓN IN VIVO

### INFECCIÓN TEMPRANA

Como ya hemos visto a lo largo del ciclo biológico, el VIH ha de sobrepasar una serie de mecanismos de resistencia

a la infección. La transmisión sexual representa uno de los acontecimientos clave en la propagación del virus y la persistencia de la epidemia. Actualmente, los mecanismos por los que el VIH-1 atraviesa el epitelio tras la exposición sexual no están completamente descritos. El VIH-1 puede pasar entre las uniones basolaterales de las células o atravesarlas mediante mecanismos de captación celular. Está demostrado que en la transmisión sexual se produce un cuello de botella poblacional en el que, en más del 80% de los casos, la infección cursa a partir de un único virus fundador (VF) que logra infectar los linfocitos de la mucosa. Este proceso no es al azar, lo que lleva a pensar que estos virus presentan propiedades biológicas que les proporcionan una mayor capacidad infectiva y son capaces de tener una mayor sensibilidad a la neutralización por anticuerpos monoclonales.

Por otro lado, y teniendo en cuenta que en el semen y en los fluidos vaginales hay linfocitos infectados, es posible que sean estas células las que transporten al virus a través del epitelio mediante un proceso de transcitosis. Existen ciertos tipos celulares (dendríticas y Langerhans) que presentan una alta restricción a la infección, pero facilitan la transmisión del virus a los linfocitos CD<sub>4</sub> mediante un mecanismo de transinfección. Además, ciertas células (dendríticas) secretan quimiocinas (CXCL<sub>12</sub>) que bloquea el receptor CXCR<sub>4</sub> y favorecen la infección por virus con tropismo R<sub>5</sub>.

Cuando el virus ha sido capaz de generar mecanismos de escape viral se produce la infección de linfocitos CD<sub>4</sub> en el sistema del tejido linfoide asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés), que se establece en 48-72 horas. A partir de estos nichos infecciosos, en el plazo de 2-3 semanas se produce una diseminación sistémica del VIH, estableciéndose una viremia máxima que origina una

destrucción masiva de linfocitos CD<sub>4</sub>. A partir de la infección del sistema GALT, el VIH se disemina rápidamente a órganos linfoides donde se establece la infección de forma persistente por una proporción de linfocitos con replicación activa y otros latentemente infectados.

## FASE CRÓNICA DE LA INFECCIÓN

El gran reservorio de la infección por el VIH está constituido por los órganos linfoides desde donde se suceden los procesos de infección y expansión viral. En ausencia de tratamiento, la fase crónica de la infección por el VIH se conoce como fase de latencia clínica, en la que hay ausencia de síntomas pero con una continua replicación viral y, en consecuencia, destrucción de linfocitos T CD<sub>4</sub>. La gran capacidad de regeneración celular del sistema inmune es la responsable de mantener asintomática la clínica del portador. No obstante, sigue existiendo un compartimiento linfocitario en el que el VIH permanece en latencia absoluta y del que hasta el momento no se conoce con exactitud cómo es la transición de las células en estado de latencia al de replicación activa.

## ESTADIO DE SIDA

En un plazo de 5-10 años, y siempre en ausencia de tratamiento antirretroviral, el sistema inmune sufre una gran destrucción como resultado de una replicación viral masiva. Esta enorme replicación incrementa la variabilidad del VIH desencadenando una evasión inmune y la emergencia de variantes virales más citopáticas. En este momento el individuo muestra una carga viral VIH muy elevada y un descenso progresivo en la cifra de linfocitos T CD<sub>4</sub>, desarrollándose el sida. Actualmente, sabemos

que en aproximadamente el 50% de los pacientes infectados en esta fase de la infección presentan una emergencia de variantes X<sub>4</sub> cuyas características prevén un mal pronóstico de supervivencia. Hasta el momento no está bien establecido cuáles son los mecanismos por los que estas variantes más citopáticas aparecen en los estadios más avanzados de la enfermedad.

Afortunadamente, esta "historia natural de la enfermedad" ha sido modificada gracias al tratamiento antirretroviral que si se administra de manera precoz evita la destrucción del sistema inmune y el desarrollo de sida.

## DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH. TROPISMO Y CARGA VIRAL

Cuatro años después de la descripción de los primeros casos de la infección, el aislamiento e identificación del virus permitió el desarrollo y comercialización de técnicas que podían identificar personas infectadas. Uno de los principales motivos por los que no se ha podido controlar la pandemia de VIH es que 1 de cada 5 infectados desconoce que es portador del virus. Las últimas campañas de prevención van dirigidas a acercar las pruebas diagnósticas a la población general y conseguir así detectar esta infección oculta.

Durante estos últimos 30 años, las técnicas han ido evolucionando y adaptándose al curso de la infección, contribuyendo a la mejora del diagnóstico y seguimiento del individuo infectado. La evolución en el diagnóstico va dirigida a conseguir técnicas de diagnóstico que no requieran de instrumentalización compleja, sean rápidas y no necesiten personal muy cualificado, con el fin de hacerlas accesibles a la población tanto en países desarrollados

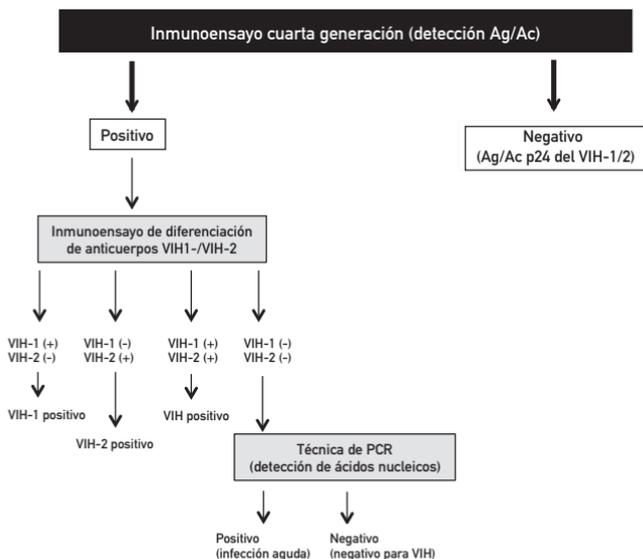
como en aquellos en vías de desarrollo. Actualmente disponemos de técnicas que nos permiten detectar la infección en fases muy tempranas, y en su fase de provirus cuando la viremia en plasma es indetectable como consecuencia a una buena respuesta al tratamiento antirretroviral.

El test serológico fue el primer ensayo del que se dispuso comercialmente. Básicamente, este tipo de ensayo, denominado ELISA (de las siglas en inglés, Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas), detecta anticuerpos dirigidos frente al VIH. La primera generación de estos métodos serológicos solo permitía detectar determinados anticuerpos, a diferencia de los disponibles actualmente (cuarta generación), que detectan no solo múltiples anticuerpos (IgM e IgG), sino proteínas virales como el antígeno p24. La mejora de esta metodología y la realización de pruebas de carga viral que detectan el genoma del virus con gran sensibilidad nos han permitido reducir el tiempo de detección del virus de tres meses a dos semanas, es decir, detectar el virus antes de que el sistema inmune produzca anticuerpos.

La negatividad en una prueba de ELISA o en las pruebas rápidas presupone la no infección por el VIH. Sin embargo, antes de la comercialización de las técnicas de cuarta generación, un resultado positivo por ELISA obtenido dos veces requería de la realización de una prueba complementaria y confirmatoria denominada western blot (WB) o de inmunofluorescencia indirecta (IFA). Estas pruebas pueden detectar los anticuerpos con gran precisión, pero su coste resulta muy elevado, por lo que solo se utilizan como prueba de confirmación. Con la implantación de las técnicas de cuarta generación ya no es necesario realizar pruebas confirmatorias, ya que este tipo de ensayos presentan una sensibilidad y especificidad muy cercana al 100%.

FIGURA 7

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH ESTABLECIDO POR EL CDC (2014)



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

Resulta importante conocer la evolución de los marcadores virológicos y serológicos que se suceden en la infección por VIH para poder alcanzar un diagnóstico. Existe un periodo denominado eclipse (a los 10 días de la infección) en el que no es posible detectar ningún marcador viral, por lo que el resultado de las pruebas serán negativas. Posteriormente, se sucede un periodo ventana (seroconversión) que va desde la infección hasta la detección de los primeros anticuerpos. Las técnicas de cuarta generación nos permiten detectar la infección entre 2-4 semanas desde la transmisión del virus. La infección aguda se establece en un periodo de tiempo de 10 días y sucede desde la detección del ARN viral y la primera detección de anticuerpos. Cuando se da la detección de IgG del VIH se da por establecida la infección por VIH.

## TROPISMO Y CARGA VIRAL

La determinación del tropismo viral nos permite predecir la respuesta al tratamiento con inhibidores del receptor CCR5 que bloquean las variantes R5, pero no las X4, en función del tipo de virus que porta el paciente. Los ensayos disponibles para la determinación de tropismo están basados en métodos genotípicos y fenotípicos. En un principio, los métodos fenotípicos eran la mejor elección para la determinación del tropismo. Sin embargo, debido al elevado coste y tediosidad del proceso, existe un consenso europeo para utilizar el método genotípico en el diagnóstico de laboratorio. Este tipo de ensayos están basados en la secuenciación de la región V3 de la envuelta del VIH. Para la predicción del tropismo viral se utilizan diferentes algoritmos, como geno2pheno. Este tipo de determinaciones se llevarán a cabo siempre que el uso de antagonistas de CCR5 se considere como una opción terapéutica.

La carga viral hace referencia al número de copias de ARN del VIH presentes en plasma. Esta determinación es el marcador de respuesta al tratamiento más sensible, rápido y fiable. Es una herramienta fundamental en la monitorización del tratamiento, ya que la carga viral se correlaciona directamente con el pronóstico clínico, el riesgo de transmisión y el recuento de CD4. Actualmente, este tipo de métodos nos permiten detectar 20 copias/ml y técnicas experimentales permiten detectar hasta 1 copia/ml, que resulta útil en estudios sobre los reservorios virales. La determinación de ARN en plasma o de ADN proviral en células mononucleares de sangre periférica se pueden utilizar en el diagnóstico precoz solo en casos de sospecha de primoinfección o en recién nacidos de madres seropositivas. En los últimos años, la carga proviral ha adquirido un papel relevante en estudios con fármacos o vacunas dirigidos a reducir el reservorio viral.

## EL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario de los mamíferos es un complejo sistema dinámico compuesto por grupos de moléculas, células y redes tisulares que actúan de manera jerárquica y altamente organizada para coordinar una defensa efectiva del organismo contra los microorganismos invasores.

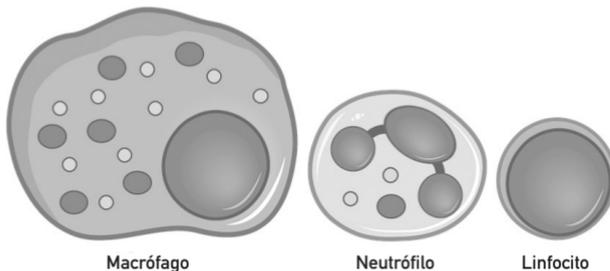
En primera línea de defensa se encuentran las principales células del sistema inmune innato, los macrófagos y los neutrófilos, que tienen capacidad para destruir a los patógenos desde el momento en que nacemos (figura 8). Estos dos tipos de células actúan de manera general contra todo tipo de microorganismos y son esenciales para el control de las infecciones bacterianas y parasitarias comunes. Su mecanismo principal de actuación es la fagocitosis, un proceso por el cual engloban a los patógenos en una vesícula interior gracias a la emisión de pseudópodos. Una vez en el interior de la célula, los microorganismos se destruyen mediante un proceso enzimático y oxidativo. No obstante, aunque los macrófagos y

neutrófilos son muy eficaces para destruir gran número de microorganismos infecciosos, no siempre son capaces de eliminarlos por sí solos. Además, hay ciertos patógenos a los que no pueden reconocer y, por tanto, destruir.

Para hacer frente a esta brecha en la defensa del organismo, el sistema inmunitario ha desarrollado una segunda línea de ataque que aparece después de la infección, pero que es mucho más potente y específica. Este nuevo grupo de células no solo es capaz de destruir patógenos muy especializados como virus o parásitos complejos, sino que, además, guarda recuerdo (memoria) de todos ellos para que, la siguiente vez que un mismo patógeno entre en contacto con nuestro organismo, reaccione de una manera mucho más rápida y eficaz. En el núcleo de esta inmunidad de tipo adquirido o adaptativo se encuentran los linfocitos. Estas células son muy pequeñas cuando están en reposo, en ausencia de una alerta inmunitaria, pero aumentan considerablemente de tamaño y de capacidad de actuación cuando un microorganismo entra en contacto con nosotros. Este proceso se denomina activación linfocitaria y es la base para la correcta coordinación de la respuesta inmunitaria.

FIGURA 8

TAMAÑO COMPARATIVO Y MORFOLOGÍA DE TRES DE LOS PRINCIPALES TIPOS DE CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE INNATO (MACRÓFAGOS Y NEUTRÓFILOS) Y ADAPTATIVO (LINFOCITOS)



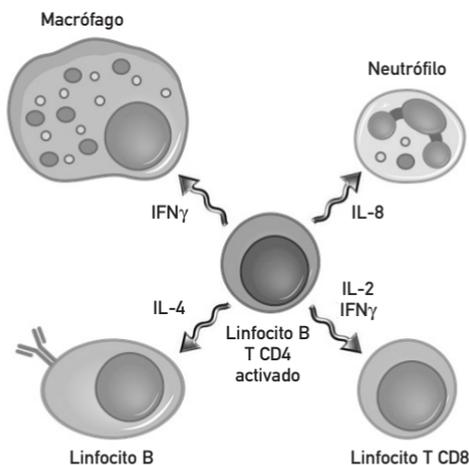
FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA A PARTIR DE MALE, D.; BROSTOFF, J.; ROTH, D. B. Y ROITT, I. (2006): *IMMUNOLOGY*, 7ª EDICIÓN, EDITORIAL ELSEVIER.

Los linfocitos pueden diferenciarse en linfocitos B, productores de anticuerpos, que son moléculas esenciales para la respuesta inmune, y linfocitos T, que tienen un papel central en la inmunidad con funciones muy diferentes. De hecho, hay varios tipos de linfocitos T que son muy similares morfológicamente, pero muy distintos funcionalmente. Los principales linfocitos efectores se denominan en función de si expresan receptores CD<sub>4</sub> o CD<sub>8</sub> en su superficie: los linfocitos CD<sub>8</sub> son células citotóxicas que destruyen principalmente células infectadas por virus, mientras que los linfocitos CD<sub>4</sub> son los directores de la respuesta inmune porque indican a cada tipo celular lo que tiene que hacer para eliminar completamente los patógenos del organismo.

Aunque las células de sistema inmune se comportan como unidades independientes, procesando información de distinto origen y detectando diferentes tipos de microorganismos, se comunican entre sí mediante la producción de mediadores inmunes como citoquinas y quimiocinas, que son las principales responsables de que exista una respuesta inmune coordinada entre todas ellas (figura 9). Por tanto, ambos tipos de respuesta inmune, innata y adquirida están interconectados entre sí y funcionan de manera coordinada, puesto que son las células del sistema inmune innato las que alertan a las células del sistema inmune adaptativo de la presencia del patógeno y luego siguen las órdenes de los linfocitos T CD<sub>4</sub> para eliminar completamente, y de manera conjunta con los linfocitos, el patógeno del organismo infectado. Serán también los linfocitos los que guarden memoria del ataque de este patógeno para que la segunda y sucesivas veces que vuelva a infectar el organismo la respuesta sea potente, rápida y eficaz.

FIGURA 9

LOS LINFOCITOS T CD4 TIENEN UN PAPEL CENTRAL EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE, LIBERANDO DISTINTOS MEDIADORES QUE ACTIVAN LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO. IFN $\gamma$ , INTERFERÓN GAMMA; IL-2, INTERLEUKINA 2; IL-4, INTERLEUKINA 4; IL-8, INTERLEUKINA 8



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA A PARTIR DE MALE, D., BROSTOFF, J., ROTH, D. B. Y ROITT, I. (2006). *IMMUNOLOGY*, 7ª EDICIÓN, EDITORIAL ELSEVIER.

## EL SISTEMA INMUNITARIO Y EL VIH

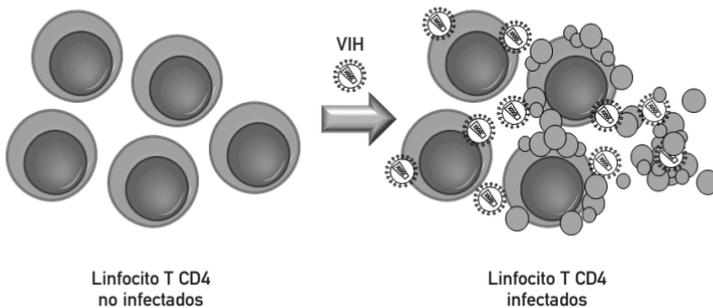
Las dianas principales del VIH son las células que expresan la molécula CD $_4$  en la superficie, que es el receptor principal del virus. Estas células son los linfocitos T CD $_4$  y los macrófagos. Por tanto, durante la infección por este virus, se atacan las principales células tanto del sistema inmune innato como del adaptativo.

Los linfocitos T CD $_4$  son muy permisivos a la infección por el VIH y se infectan masivamente durante la fase inicial de la enfermedad. A consecuencia de la infección, muchos linfocitos T CD $_4$  se destruyen, dando lugar a una caída progresiva en el número de estas células (figura 10). Los mecanismos de eliminación de los linfocitos T CD $_4$  durante la

infección por VIH son muy variados: 1) inducción de apoptosis o muerte celular programada, que puede ocurrir no solamente en los linfocitos infectados, sino también en las células adyacentes que aún no han sido infectadas; 2) formación de células gigantes multinucleadas no funcionales (sin-citios) por la unión de las membranas plasmáticas de varias células infectadas contiguas; 3) disrupción de la membrana plasmática por la formación masiva de nuevos viriones; 4) citotoxicidad debido a la expresión de proteínas virales como Tat, Nef y gp120; y 5) aumento de la permeabilidad de la membrana de las mitocondrias (los orgánulos celulares productores de energía), lo cual produce la liberación de proteínas inductoras de apoptosis.

FIGURA 10

EL NÚMERO DE LINFOCITOS T CD4 DISMINUYE DRÁSTICAMENTE DURANTE LA INFECCIÓN POR VIH DEBIDO A QUE SE DESTRUYEN A TRAVÉS DE DISTINTOS MECANISMOS QUE CAUSAN APOPTOSIS O MUERTE CELULAR PROGRAMADA, DURANTE LA CUAL LA CÉLULA SE DESINTEGRA EN PEQUEÑOS FRAGMENTOS



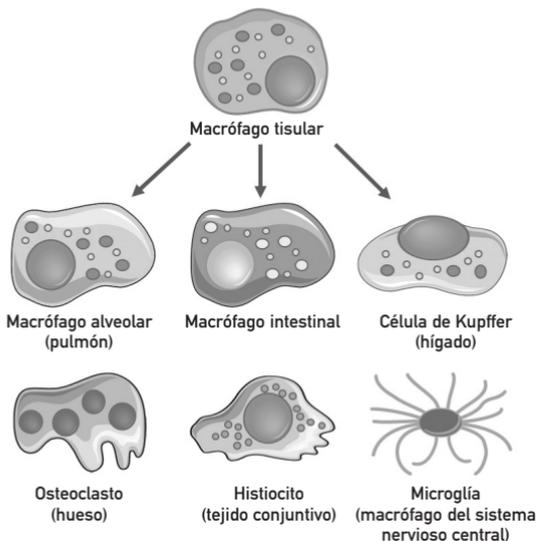
FUENTE. ELABORACIÓN PROPIA A PARTIR DE COIRAS, M. ET AL. (2009):  
*NAT. REV. MICROBIOL.*, NOV. 7 (11), PP. 798-812.

Además, los macrófagos y células dendríticas expresan receptores CD<sub>4</sub> en superficie, por lo que también son susceptibles de ser infectados por el VIH. Los macrófagos son células que maduran a partir de los monocitos. Estas células circulan por el torrente sanguíneo hasta

que salen de los vasos, aumentan de tamaño y de capacidad fagocítica, y se establecen en distintos tejidos como cerebro, pulmón, riñón, hígado, piel o huesos (figura 11).

FIGURA 11

LOS MACRÓFAGOS SE DIVIDEN EN VARIAS POBLACIONES SEGÚN SU LOCALIZACIÓN Y FUNCIÓN



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA A PARTIR DE MALE, D.; BROSTOFF, J.; ROTH, D. B. Y ROITT, I. (2006). *IMMUNOLOGY*, 7ª EDICIÓN, EDITORIAL ELSEVIER.

Una vez en su destino final, los monocitos se convierten en macrófagos, que son células con una larga vida media que pierden la capacidad de división y cuya función principal es fagocitar restos celulares y patógenos. Una vez que fagocitan un microorganismo, realizan un intercambio de información directamente con los linfocitos T CD<sub>4</sub>, que serán los que decidan iniciar una respuesta inmune conjunta contra ese microorganismo, reclutando para ello todas las células del sistema inmune. Debido a la amplia distribución de los macrófagos por casi todos los tejidos del organismo y a su capacidad de infiltrarse en todos los

órganos, incluido el cerebro, estas células son esenciales para el VIH, puesto que favorecen su diseminación por todo el organismo. La infección de los macrófagos se ha relacionado incluso con la transmisión del VIH de madre a hijo durante la lactancia. Por otro lado, los macrófagos son mucho más resistentes a los efectos destructivos de la replicación del virus que los linfocitos T CD<sub>4</sub>, por lo que, generalmente, no son eliminados durante la infección y pueden albergar el virus en su interior durante mucho tiempo, lo cual los convierte en un reservorio esencial para la persistencia del virus en el organismo.

En el caso de los neutrófilos, que constituyen la población más abundante de leucocitos, el VIH no los puede infectar porque carecen de receptores CD<sub>4</sub> en su superficie. Los neutrófilos, al igual que los macrófagos, se comunican activamente con los linfocitos T CD<sub>4</sub> en el sitio de la infección y migran a los nódulos linfáticos, donde modulan la respuesta inmune mediante la producción de sustancias inductoras o represoras de la inflamación. En los pacientes infectados por VIH, los neutrófilos se encuentran en un estado activado que afecta negativamente a la función de los linfocitos T CD<sub>4</sub>, impidiéndoles iniciar la respuesta inmune mediante la producción de citoquinas.

Por tanto, los linfocitos T CD<sub>4</sub> tienen un papel central en la replicación del VIH y en la progresión a sida, puesto que son la diana mayoritaria del virus y, por tanto, los principales causantes de la producción de partículas virales durante la infección. Además, debido a su papel central en la dirección de la respuesta inmune, la pérdida progresiva de linfocitos T CD<sub>4</sub>, producida por los distintos mecanismos citopáticos indicados anteriormente, es la causa principal de la aparición de inmunodeficiencia durante la infección por VIH. Esto se debe a que los linfocitos T CD<sub>4</sub> que sobreviven a la infección pierden progresivamente su funcionalidad,

incluyendo la producción de citoquinas y quimiocinas que permiten la coordinación de la respuesta inmune. La infección de los macrófagos también contribuye a la inmunodeficiencia porque origina una comunicación aberrante de estas células con los linfocitos T CD<sub>4</sub>, que pierden completamente la capacidad de detectar los microorganismos invasores y de organizar una respuesta coordinada de todas las células del sistema inmunitario.

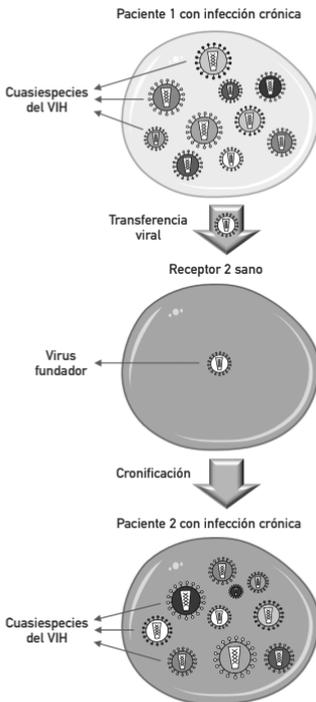
Esta afectación de la respuesta inmune se extiende a todas las células del sistema, incluyendo los linfocitos T CD<sub>8</sub>, que pierden su capacidad de destruir células infectadas por virus, y los linfocitos B, que no son destruidos durante la infección inicial, pero cuya función principal, la producción de anticuerpos, se ve alterada por la eliminación de otras células accesorias esenciales. Tanto los linfocitos T CD<sub>8</sub> como los linfocitos B no se infectan directamente por el VIH, pero su función en la respuesta inmune se ve alterada por la pérdida de coordinación de la respuesta inmune debido a la disfunción de los linfocitos T CD<sub>4</sub>.

Por otro lado, el VIH es un virus que tiene una elevada capacidad de mutación; es por ello que, aunque durante el momento de la infección se transmite un único virus al paciente, denominado virus fundador, a medida que la infección avanza en el paciente y el virus se multiplica una y otra vez, se van cometiendo pequeños errores en la copia de su genoma que dan lugar a la aparición de nuevas variantes o cuasiespecies virales. Estas se definen como un grupo heterogéneo de virus que se encuentran simultánea o secuencialmente en el organismo del paciente y que son diferentes entre sí debido a pequeños cambios de nucleótidos (figura 12). La formación de las cuasiespecies tiene dos consecuencias principales: 1) pueden mejorar la capacidad del VIH de infectar distintos tipos celulares, de tal manera que mientras los virus fundadores infectan mayoritariamente linfocitos

T CD<sub>4</sub> pero son poco eficientes en la infección de monocitos y macrófagos, las cuasiespecies que aparecen posteriormente pueden infectar todos los tipos celulares con igual eficacia; y 2) pueden reducir la capacidad del sistema inmunitario para controlar la infección. Esto se debe a que el VIH genera mutantes de manera continua frente a la respuesta inmune que incluye anticuerpos y respuestas citotóxicas.

FIGURA 12

CUANDO UNA DE LAS CUASIESPECIES DE VIH DE UN PACIENTE 1 CON INFECCIÓN CRÓNICA SE TRANSMITE A UN RECEPTOR 2 SANO SE CONVIERTE EN EL VIRUS FUNDADOR DEL SEGUNDO PACIENTE. A MEDIDA QUE SE CRONIFICA LA ENFERMEDAD EN EL PACIENTE 2 VAN SURGIENDO NUEVAS CUASIESPECIES QUE CONTRIBUYEN A LA GENERACIÓN DE INMUNODEFICIENCIA POR AGOTAMIENTO DEL SISTEMA INMUNITARIO



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

La incesante mutación del virus durante la enfermedad hace que los linfocitos T CD8 y B se vean obligados a adaptarse continuamente a las nuevas cuasiespecies que se van generando, que constituyen mutantes de escape de la respuesta inmune. El sistema inmune tiene que estar en constante cambio para poder controlar las variantes virales que van surgiendo. Este cambio continuo del genoma viral obliga al sistema inmune a cambiar continuamente para poder hacer frente a las mutaciones generadas en el virus y a la diversidad de variantes. Este fenómeno origina a su vez pequeños cambios estructurales que terminan confundiendo y agotando las células del sistema inmunitario que, finalmente, sufren un proceso de desactivación o anergia que impide su función. Afortunadamente, el inicio temprano del tratamiento antirretroviral (TAR) puede controlar eficazmente la replicación del virus y, por tanto, evitar la formación de las cuasiespecies que contribuyen al desarrollo de la inmunodeficiencia por agotamiento del sistema inmunitario.

## INFECCIONES OPORTUNISTAS DURANTE LA INFECCIÓN POR VIH

El debilitamiento de la respuesta inmune característica de los pacientes infectados por VIH puede conducir a un estado de inmunodeficiencia en el que el organismo es más susceptible a ser infectado por microorganismos oportunistas. Ello se debe, por un lado, a que las principales células del sistema inmune innato, los macrófagos y neutrófilos, que son las primeras en detectar la entrada de los patógenos, tienen sus funciones alteradas directa o indirectamente por la infección. Por otro lado, estas células son también las encargadas de alertar a las células del sistema inmune adquirido, los linfocitos, de la presencia

de los patógenos. La infección y destrucción de los linfocitos T CD<sub>4</sub> y el agotamiento de los linfocitos T CD<sub>8</sub> y de los linfocitos B es lo que finalmente desactiva la respuesta inmune y propicia la infección del organismo por patógenos que, en personas no infectadas por el VIH, no producirían enfermedad en condiciones normales. En personas no infectadas, el recuento normal de linfocitos T CD<sub>4</sub> está entre 700 y 1.500 por mm<sup>3</sup> de sangre. Los pacientes con VIH que tienen un recuento de CD<sub>4</sub> menor de 500 células/mm<sup>3</sup> y, especialmente, por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>, son los que tienen más riesgo de padecer una infección oportunista (IO).

Las IO están causadas por una gran variedad de virus, bacterias, hongos y parásitos que se pueden transmitir a través del aire, la saliva, el semen, la sangre, la orina, las heces o mediante agua o alimentos contaminados. Los patógenos que más comúnmente producen IO son los siguientes:

- Bacterias: salmonela, que afecta el tracto digestivo, produciendo un trastorno gastrointestinal denominado salmonelosis, puede diseminarse por todo el organismo causando una septicemia. *Mycobacterium tuberculosis* se puede transmitir de una persona a otra a través del aire causando tuberculosis que, generalmente, se localiza en los pulmones, pero que, en pacientes inmunodeprimidos, origina infecciones diseminadas muy graves que pueden afectar otras zonas del organismo como laringe, nódulos linfáticos, cerebro, riñones o huesos. A diferencia de *M. tuberculosis*, que puede afectar a personas inmunocompetentes, *Mycobacterium avium* solo suele afectar a pacientes inmunodeprimidos, diseminándose por todo el organismo y produciendo infecciones muy graves.
- Virus: herpes simple (HSV), que puede causar lesiones en la boca y en la cara (HSV tipo 1) o en los genitales

(HSV tipo 2) incluso en personas inmunocompetentes. En pacientes inmunodeprimidos puede originar úlceras muy dolorosas y afectar a bronquios, pulmones (neumonía) y esófago. El virus herpes tipo 8 (HHV-8) puede causar un tipo de cáncer de los capilares sanguíneos denominado sarcoma de Kaposi, que se caracteriza por la aparición de manchas rosadas o purpúreas en la piel de todo el cuerpo. Si aparece en tejidos internos como pulmón, nódulos linfáticos o intestino puede ser muy grave. El citomegalovirus (CMV) puede afectar varias partes del organismo causando neumonía, gastroenteritis, encefalitis o retinitis (puede provocar ceguera si no se trata rápidamente).

- Hongos: *Cándida*, que puede originar una infección en la boca (muguet, que consiste en la formación de una capa blanca sobre la lengua y las paredes de la mucosa oral) o en la vagina en personas inmunocompetentes. Se considera IO cuando afecta tejidos más profundos como esófago, tráquea, bronquios o pulmones. Otros hongos causantes de infecciones oportunistas son *Pneumocystis jirovecii*, que produce neumonía, y *Cryptococcus neoformans* que, además de neumonía, puede causar inflamación del cerebro e infección de piel, huesos y tracto urinario.
- Parásitos: toxoplasma, el protozoo causante de la toxoplasmosis, que puede producir infecciones en el cerebro y, en mujeres embarazadas, es causante de malformaciones congénitas en el feto. El protozoo *Cryptosporidium* puede producir diarreas severas.

Antes de la introducción de los fármacos antirretrovirales en el tratamiento de los pacientes infectados por VIH, las IO eran la principal causa de enfermedad y

mortalidad en estos pacientes. Sin embargo, el TAR actual es muy eficaz para controlar la replicación del virus y, por tanto, para evitar la destrucción del sistema inmunitario. No obstante, las IO siguen siendo un problema importante por varias razones: 1) hay muchas personas infectadas por VIH que lo desconocen y, en ellas, la aparición de una infección por un patógeno oportunista es el primer signo de la infección viral; 2) en países con pocos recursos hay personas infectadas por VIH que no tienen acceso al TAR o que no lo toman adecuadamente, por lo que tienen más probabilidades de padecer una IO; y 3) hay pacientes infectados por VIH que toman regularmente su TAR, pero, por razones muy variadas (falta de control médico, pobre adherencia al tratamiento, deficiente absorción de las medicinas), este tratamiento no consigue controlar de manera eficiente la replicación del virus que, por tanto, va poco a poco minando el sistema inmunitario.

La mejor prevención de la aparición de IO se realiza teniendo un adecuado control médico y una buena adherencia al tratamiento prescrito. De esta manera, se controla eficazmente la replicación viral y se previene la destrucción de los linfocitos T CD<sub>4</sub> y el desarrollo de inmunodeficiencia.

## LOS RESERVORIOS DEL VIH

El TAR ha supuesto una mejora muy importante en la supervivencia y condiciones de vida de los pacientes infectados por VIH. Pero, por sí solo, no es suficiente para curar la infección y eliminar completamente el virus del organismo. Ello se debe a que el VIH es capaz de insertar su material genético en el genoma de las células que infecta, de tal manera que sus genes, que conforman el

provirus, se expresan como lo harían los demás genes celulares, produciendo nuevas partículas virales.

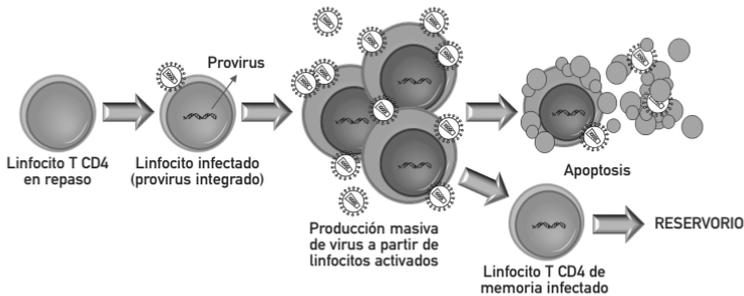
En el caso de los linfocitos T CD<sub>4</sub> infectados por el virus, la activación de la respuesta inmune causada por la presencia del virus los estimula para crecer y multiplicarse, generando nuevas células que, a su vez, portan en el genoma el provirus del VIH. Cuando el resto de las células del sistema inmunitario, y en particular los linfocitos T CD<sub>8</sub>, controlan la infección y comienza a reducirse la viremia en sangre, los linfocitos T CD<sub>4</sub> infectados que se habían expandido en un intento de eliminar el virus comienzan a destruirse hasta que solamente quedan unos pocos que vuelven a un estado de reposo y se convierten en células de memoria (figura 13). Estas células portan el provirus, tienen una larga vida media y van a circular por todo el organismo, invisibles para el sistema inmunitario y para el TAR, produciendo ocasionalmente pequeñas cantidades de virus. Estos linfocitos T CD<sub>4</sub> de memoria permanentemente infectados constituyen los principales componentes del reservorio del VIH, que es la forma del virus de persistir en el organismo y evitar ser destruido. Cuanto mayor sea su tamaño, peor será el pronóstico de la enfermedad. Es por ello que, actualmente, se inicia el TAR inmediatamente después de obtener un diagnóstico positivo de la infección, en un intento de reducir el tamaño del reservorio, mejorar el pronóstico de la enfermedad y preservar las funciones del sistema inmune.

Otras células que contribuyen al reservorio del VIH son los macrófagos. Al tener receptores CD<sub>4</sub>, son sensibles a la infección por VIH, aunque su susceptibilidad varía según su localización tisular. Además, al ser células con una vida media muy larga, pueden alojar el provirus en su interior durante años. Por ejemplo, se ha estimado que los macrófagos hepáticos, que constituyen la mayor

población de macrófagos tisulares del organismo, pueden albergar provirus durante más de 10 años (Kandathil, A. J. *et al.*, 2015).

FIGURA 13

LOS LINFOCITOS T CD4 INFECTADOS ALBERGAN EN SU INTERIOR EL MATERIAL GENÉTICO DEL VIH (PROVIRUS). AQUELLOS LINFOCITOS INFECTADOS QUE SOBREVIVEN A UN PROCESO DE ACTIVACIÓN Y GENERACIÓN DE PARTÍCULAS VIRALES Y QUE NO MUEREN POR APOPTOSIS SE CONVIERTEN EN CÉLULAS DE MEMORIA QUE VUELVEN AL ESTADO DE REPOSO Y CONTRIBUYEN A LA GENERACIÓN DEL RESERVORIO



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA A PARTIR DE COIRAS, M. ET AL. (2009): NAT. REV. MICROBIOL., NOV. 7 (11), PP. 798-812.

Hay un tercer tipo de células muy importantes en el reservorio del VIH que, no obstante, no se infectan con el virus. Son las células dendríticas foliculares, que ayudan a los linfocitos B a la formación de anticuerpos específicos. Estas células de larga vida media tienen forma estrellada y pueden atrapar en las prolongaciones de su membrana virus que permanecen infectivos durante varios meses. Como las células del sistema inmunitario también se comunican estableciendo contacto entre ellas, los linfocitos T CD<sub>4</sub> que contacten con estas células dendríticas se infectarán con los virus que transportan en su superficie.

Los linfocitos T CD<sub>4</sub>, que son los principales componentes del reservorio del VIH, se encuentran mayoritariamente (98%) distribuidos por los tejidos. Es por ello que el principal reservorio del VIH no se localiza en la sangre,

sino en los tejidos, algunos de ellos de muy difícil acceso para el TAR, lo cual permite la liberación de pequeñas cantidades de virus que repondrán continuamente el reservorio. Los tejidos linfoides centrales, como los nódulos linfáticos y el bazo, son los lugares primarios para la replicación viral y contienen un número significativo de células infectadas. La mucosa intestinal es una zona linfoide esencial para el reservorio del VIH puesto que en pacientes que llevan más de 10 años en tratamiento es cinco veces más probable encontrar ADN del virus en células del íleon que en la sangre. De hecho, se estima que más del 90% de los linfocitos T CD<sub>4</sub> infectados del organismo se localiza en la mucosa intestinal. Por otro lado, en algunos tejidos, como el sistema nervioso central (SNC), hay escasa representación de células del sistema inmunitario, lo cual permite que el virus sobreviva en estos santuarios durante tiempo ilimitado. En el SNC, el principal reservorio está formado por las células microglía, que son macrófagos cerebrales y que contribuyen a los trastornos neurológicos que pueden aparecer durante la infección por el VIH.

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

### HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La historia natural de una enfermedad hace referencia a su evolución sin intervención médica y sin que los pacientes reciban tratamiento. Cuando una persona se infecta con el VIH pueden no aparecer síntomas o, si aparecen, que sean parecidos a los de la gripe y desaparezcan pronto, de tal modo que no es extraño que el momento en el que se produce la infección pase desapercibido. A continuación se inicia un proceso cuya duración media es de 10 años, en el que el sistema inmunitario del enfermo, en particular su inmunidad celular, se va deteriorando progresivamente.

En esta fase, y puesto que el paciente está asintomático, la detección del virus depende de que este o su médico sospechen de la posibilidad de que haya contraído la infección y se haga la prueba del VIH, que se basa en la detección de anticuerpos frente al virus.

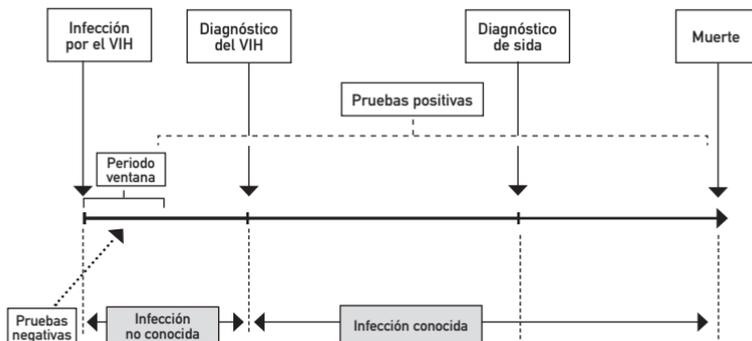
El desarrollo de los anticuerpos precisa de un tiempo, y hay un periodo en el que el test puede dar un resultado

negativo aunque la persona ya tenga la infección. Este tiempo se denomina "periodo ventana" y es variable según las pruebas diagnósticas que se utilicen. El hecho de que una prueba diagnóstica dé un resultado negativo cuando el paciente tiene la infección se denomina "falso negativo". Para asegurarse de la existencia de la infección cuando el resultado es negativo durante este periodo y una persona ha tenido una práctica de riesgo, debe repetirse la prueba pasado este tiempo.

Cuando el deterioro de la inmunidad ya es importante, aparece el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o sida, que es el estadio más avanzado de la infección. Esta fase se caracteriza por la aparición de las denominadas "enfermedades oportunistas" o "enfermedades definitorias de sida", procesos generalmente infecciosos o tumorales que, aunque también pueden presentarse en personas sin infección por el VIH, en estos pacientes son graves y complicadas en su tratamiento debido a la afectación previa del sistema inmunitario por el VIH. Pasado un periodo de tres a cinco años de la aparición del sida, sobreviene la muerte (figura 14).

FIGURA 14

ETAPAS EN LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

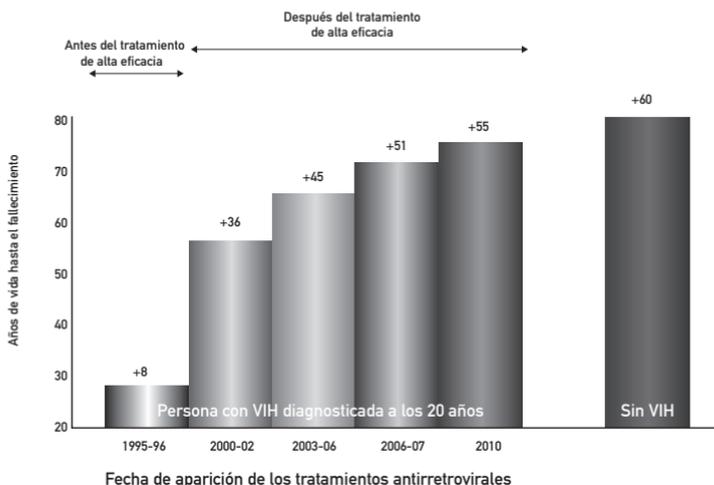


FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

Hay personas que no desarrollan, o desarrollan más tarde, las fases avanzadas de la infección, y que se denominan “controladores de elite” y “progresores lentos”, respectivamente.

FIGURA 15

ESTIMACIONES DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SOBRE LA ESPERANZA DE VIDA DE UNA PERSONA A LOS 20 AÑOS EN UN PAÍS DE RENTA ALTA



FUENTE: ADAPTADO DE ONUSIDA.

Afortunadamente, la aparición de los tratamientos frente al virus o antirretrovirales a mediados de los años noventa ha cambiado de forma espectacular la historia natural de la enfermedad. Estos medicamentos son capaces de controlar la replicación del virus en el organismo y mejorar el sistema inmunitario, evitando así la progresión a sida y la muerte. Hoy se dispone de más de 25 fármacos de distintas familias que, aunque no curan, han aumentado de forma extraordinaria la esperanza de vida de los enfermos, convirtiendo la infección por VIH en una enfermedad crónica. Según estimaciones de ONUSIDA,

antes de 1996 la esperanza de vida de una persona infectada por el VIH a los 20 años era de ocho años, mientras que un caso similar en 2010 es superior a los 55 años, muy próxima a los 60 años estimados para las personas sin infección por el VIH (figura 15).

## MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

El VIH no sobrevive fácilmente en el medioambiente, por lo que para que se produzca la infección es necesario que el virus penetre en el organismo a través de la sangre o las mucosas. La transmisión del VIH se produce de persona a persona por distintas vías, que implican el contacto con sangre o fluidos.

En el mundo, la mayor parte de las infecciones se adquirieron al mantener relaciones sexuales sin protección con una pareja infectada. En África subsahariana y el Caribe, la mayoría son debidas a relaciones heterosexuales; en Europa occidental, Estados Unidos, Canadá o Australia, el colectivo más afectado es el de hombres homo o bisexuales.

Otro mecanismo de infección corresponde a la transmisión de madre (infectada) a hijo. Esta puede producirse durante el embarazo, el parto o la lactancia, aunque, si se trata a la madre, puede evitarse.

La recepción de transfusiones de sangre o hemoderivados procedentes de personas infectadas constituye una importante forma de transmisión en los países sin control sanitario de estos productos. También es posible adquirir la infección por salpicaduras, en mucosas o piel que presente lesiones previas, de sangre, suero o secreciones genitales infectadas, o al pincharse con objetos contaminados con sangre o suero, como les pasa a los consumidores de drogas por vía intravenosa; esta vía de transmisión

actualmente predomina en los países bálticos, Europa del Este y Asia central.

Tan importante es conocer cuáles son las vías de contagio como conocer la forma de transmisión del virus para evitar situaciones de discriminación asociados a falsas creencias. Aunque el VIH puede encontrarse en saliva, lágrimas y sudor, no se han descrito transmisiones a partir de ellos. En cuanto a las picaduras de mosquito, con las que se especuló mucho al inicio de la epidemia, los datos científicos también descartan esta vía. Finalmente, más de 30 años después de identificarse los primeros casos de sida, no se conocen infecciones por el contacto habitual dentro de la familia, el trabajo o la escuela (tabla 1).

TABLA 1

**CÓMO SE TRANSMITE Y CÓMO NO SE TRANSMITE EL VIH**

EL VIH SOLO PUEDE TRANSMITIRSE POR	EL VIH NO SE TRANSMITE POR
Mantener relaciones sexuales con penetración (vaginal, anal u oral) sin protección. El riesgo existe tanto para quien penetra como para la persona que es penetrada, aunque es mayor para esta última, y aumenta si se tienen lesiones en los genitales u otras infecciones de transmisión sexual (ITS).	Los besos, las caricias, darse la mano o tocarse. Las lágrimas, el sudor, la saliva, la tos o los estornudos.
Compartir un objeto punzante que haya estado en contacto con sangre infectada (jeringas, agujas, instrumentos para la acupuntura, tatuajes, <i>piercings</i> , etc.).	Compartir objetos de uso común (teléfono, cubiertos, etc.), la ropa o alimentos, duchas, lavabos o WC, piscinas, instalaciones deportivas o de ocio, espacio laboral, residencias, colegios, balnearios y establecimientos públicos.
De una mujer con VIH (que no recibe tratamiento antirretroviral) a su hijo/a durante el embarazo, parto o lactancia.	A través de animales, mosquitos u otros insectos. Por donar o recibir sangre, en países donde el control es adecuado.

FUENTE: ADAPTADO DE PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA, MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. CAMPAÑA DÍA MUNDIAL DEL SIDA 2011: "30 AÑOS DE LOGROS, 30 AÑOS DE RETOS".

La probabilidad de contagio varía según el modo de transmisión del virus. Así, la vía que más riesgo entraña es la inyección de productos contaminados, sobre todo en

casos de transfusión de sangre o derivados, con una probabilidad de infección de entre el 90 y el 100%. En el caso de la transmisión vertical, se estima que entre el 30 y el 50% de los hijos de embarazadas con VIH pueden nacer infectados si la madre no recibe tratamiento, pero esta proporción desciende al 1% si lo recibe. Tras un pinchazo accidental con una aguja infectada se produce una media de 3 nuevas infecciones por cada 1.000 exposiciones.

En relación con la transmisión sexual, la probabilidad de contraer la infección depende del tipo de práctica sexual no protegida. La forma más arriesgada es el coito anal, siendo mayor el riesgo para la persona receptiva (entre 10 y 20 infecciones por cada 1.000 exposiciones) que para la que penetra (de 4 a 28 infecciones por 1.000 exposiciones).

En el coito vaginal, la transmisión es mayor de hombre infectado a mujer sana que al contrario: 1 infección por cada 1.000 exposiciones en el primer caso y de 0,4 en el segundo.

Existen diferentes factores que modifican el riesgo de transmisión o adquisición del VIH a través de la vía sexual. De esta manera, la probabilidad de contagio sexual aumenta si algún miembro de la pareja sufre otra infección de transmisión sexual (sobre todo si produce úlceras como en el caso de la sífilis), cuando existe sangre (debido a la menstruación o a cualquier práctica sexual que produzca erosiones), cuando la carga vírica de la persona infectada es alta, lo que ocurre al inicio y al final de la infección y, por supuesto, cuando el enfermo no recibe tratamiento o no lo realiza correctamente. Por el contrario, las personas con tratamiento correcto y que lo siguen con regularidad experimentan un gran descenso de la carga vírica, lo que reduce muchísimo el riesgo de infección para su pareja. Los hombres circuncidados también presentan menos

riesgo de infectarse y de transmitir la infección en sus relaciones con mujeres. Finalmente, el uso correcto y sistemático del preservativo disminuye en un 90% las posibilidades de contagio y transmisión del virus.

## LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ

Como se ha comentado anteriormente, cuando se produce la infección por el VIH frecuentemente pasa inadvertida al no presentarse síntomas o ser estos poco específicos. Las consecuencias negativas de diagnosticar de forma tardía la infección por el VIH afectan tanto al paciente y a las personas que lo rodean, como al sistema sanitario en general. A nivel individual, un diagnóstico tardío supone que un paciente no inicia el tratamiento antirretroviral cuando debería, por lo que la infección por el VIH va avanzando y su sistema inmunitario se va deteriorando.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que iniciar el tratamiento antirretroviral cuando los niveles de linfocitos CD<sub>4</sub> son bajos se asocia a una mayor mortalidad y menor esperanza de vida, a una probabilidad más elevada de desarrollar sida y otras enfermedades no asociadas al sida, como tumores, fallo renal y afectación hepática, y a una mayor complejidad del tratamiento. A nivel de la población, las personas infectadas que desconocen su situación adoptan menos medidas preventivas y, al no recibir tratamiento, son más infecciosas comparadas con las que sí lo hacen, de tal manera que se pueden producir nuevas infecciones, manteniéndose así la cadena de transmisión. En un estudio publicado en Estados Unidos por Marks y colaboradores en 2006 se estimó que el 54% de todas las nuevas infecciones producidas en ese país cada año eran debidas al 25% de la población que, estando

infectada por el VIH, desconocía esta situación. Para el sistema sanitario, los efectos del diagnóstico tardío se traducen en mayor consumo de recursos, puesto que el tratamiento de los pacientes diagnosticados tardíamente es más costoso debido a su peor situación inmunológica y a la presencia de otras patologías asociadas.

¿Cómo se mide el diagnóstico tardío? Para determinar si una persona con infección por el VIH se ha diagnosticado de forma precoz o tardía se tiene en cuenta el nivel de linfocitos CD<sub>4</sub> en su sangre en el momento del diagnóstico del VIH. Así, por consenso, se denomina "diagnóstico tardío" cuando la primera determinación de linfocitos CD<sub>4</sub> tras el diagnóstico de VIH es inferior a 350 células/mm<sup>3</sup>, mientras que se define "enfermedad avanzada" cuando este valor es inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>. Estos valores indican un grave deterioro del sistema inmune, por lo que se considera que toda persona infectada debería estar diagnosticada y tratada antes de alcanzar esa cifra.

En España, un 46,5% de los nuevos diagnósticos de VIH en 2015 tenían menos de 350 células CD<sub>4</sub> por mm<sup>3</sup>, es decir, presentaban diagnóstico tardío. Esta cifra, que es alta, es similar a los valores registrados para los países que componen la Unión Europea, según los datos publicados por el ECDC para ese mismo año. Los colectivos más afectados por el diagnóstico tardío en nuestro país son los varones, las personas de más edad, las extranjeras, las que se infectaron por contacto heterosexual y los consumidores de drogas.

Para diagnosticar la infección es necesaria una prueba específica que detecta los anticuerpos que genera el organismo frente al VIH. Estas pruebas pueden realizarse en sangre o saliva y el diagnóstico consta de dos fases. Primero se aplica un análisis que utiliza técnicas de cribado para

determinar la existencia de anticuerpos frente al VIH-1 y el VIH-2 (ELISA de tercera generación) o tanto anticuerpos para el VIH-1 y el VIH-2 como el antígeno p24 del VIH-1 (ELISA de cuarta generación). Si el resultado es positivo (también denominado resultado reactivo), se ha de confirmar mediante una técnica de confirmación, siendo la técnica de western blot y la IFA los métodos más empleados; estas técnicas permiten la detección de anticuerpos específicos frente a las diferentes proteínas del virus. Solo se considera que una persona tiene la infección por VIH cuando el resultado de la prueba de confirmación es positivo.

En caso de que el resultado de la prueba de cribado sea negativo, se excluye la infección por VIH, salvo que la práctica de riesgo haya sido reciente y al organismo no le haya dado tiempo de desarrollar anticuerpos, por lo cual se recomienda repetir la prueba pasado un tiempo. Teniendo en cuenta las características de las técnicas de cribado, se considera que no existe infección por VIH tras una exposición de riesgo si la prueba de ELISA es negativa a las cuatro o seis semanas (en el caso de pruebas de cuarta generación) o a los tres meses (en el caso de pruebas de tercera generación o de que la persona haya realizado PPE). Los profesionales responsables de realizar la prueba valorarán si debe repetirse y cada cuánto tiempo.

En la actualidad, existen pruebas rápidas de cribado que ofrecen un resultado en un periodo corto de tiempo (en general menos de 30 minutos). Estas pruebas, similares a un test de embarazo, son de interpretación subjetiva (ya que su lectura no está automatizada) y se realizan utilizando unas gotas de sangre extraídas con una lanceta (sangre capilar) o saliva. La mayoría de las pruebas rápidas disponibles son de tercera generación, aunque actualmente existen en el mercado pruebas rápidas de cuarta generación. Los resultados de este tipo de pruebas tienen

las mismas consideraciones que las pruebas convencionales respecto al periodo ventana y todos los resultados positivos requieren una confirmación posterior. En España las realizan ONG, farmacias que disponen de este servicio y algunos centros de salud.

Un diagnóstico de confirmación positivo significa que la persona tiene la infección por el VIH y es importante que sea derivada a un centro sanitario para su valoración y seguimiento. El tratamiento antirretroviral mejora la calidad de vida porque evita complicaciones, y retrasa la progresión de la enfermedad. Las últimas guías sobre tratamiento recomiendan iniciarlo cuanto antes para evitar complicaciones y retrasar la progresión de la enfermedad. Cuando una persona recibe este resultado a menudo surgen sentimientos de miedo, ansiedad, culpa, frustración, inseguridad acerca del futuro, por lo que es muy importante el asesoramiento y la atención psicológica en esos momentos para ayudarla a resolver dudas acerca de lo que significa la enfermedad.

Y yo, ¿debería hacerme la prueba del VIH? Hay que tener en cuenta que cualquier persona puede estar infectada con el VIH si ha tenido prácticas de riesgo, es decir, si se ha expuesto al VIH a través de relaciones sexuales con penetración (vaginal, anal, oral) sin preservativo con alguna persona infectada por el VIH o de la cual desconocía si estaba infectada, si se ha compartido material para inyección de drogas (jeringuillas, agujas, cucharas, filtros, etc.) o si ha tenido una exposición de riesgo ocupacional al VIH, es decir, si ha estado en contacto con sangre de una persona infectada o de la cual se desconoce su situación durante el desarrollo de la actividad laboral.

La prueba del VIH se hace de forma obligatoria en las donaciones de sangre, órganos o tejidos, personas que acuden técnicas de reproducción asistida y en la obtención

y recepción de semen con el fin de evitar infecciones a las personas que reciban este material. También se recomienda a todas las mujeres embarazadas en el primer trimestre de gestación, y además en el tercer trimestre si han tenido prácticas de riesgo, o que estén planeando un embarazo. Además, es preciso realizarla en todas las personas que tienen una enfermedad definitoria de sida y en aquellas personas que presentan una enfermedad de las denominadas indicadoras de VIH, que son un conjunto de patologías en las que se ha determinado que la presencia del VIH es más frecuente, como en otras infecciones de transmisión sexual como la sífilis o la gonorrea. En España, el Plan Nacional del Sida recomendaba, en una guía publicada en 2014, que toda aquellas persona sexualmente activas entre 20 y 59 años de edad se realizaran la prueba del VIH al menos una vez en la vida.

En nuestro país, la prueba del VIH puede realizarse en los centros sanitarios públicos de forma gratuita (centros de atención primaria, centros de especialidades y hospitales, centros de planificación familiar y centros de diagnóstico y prevención de infecciones de transmisión sexual). También en las farmacias de algunas comunidades autónomas, ONG y laboratorios de análisis clínicos.

Los avances en el tratamiento antirretroviral han supuesto una mejoría muy importante de la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con infección por el VIH. Pero estos avances están condicionados al diagnóstico precoz de la infección que, como en otras muchas enfermedades, es esencial.

## SITUACIÓN EN EL MUNDO

La infección por el VIH, además de producir una carga de enfermedad muy importante en términos de morbilidad (número de enfermos) y mortalidad (número de fallecimientos), ha tenido un enorme impacto sobre la demografía y la economía de los países más afectados. Sin lugar a dudas es la principal pandemia de carácter transmisible que ha afectado al mundo en el siglo XX.

Según estimaciones de la OMS y ONUSIDA realizadas en 2017, a finales de 2016 había unos 36,7 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo. Ese mismo año se infectaron alrededor de 1,8 millones de personas, de las cuales 160.000 eran niños menores de 15 años, y un millón murió por causas relacionadas con el sida. El número de personas en tratamiento antirretroviral a finales de 2016 se cifra en 19,5 millones.

Si al lector de este capítulo estas cifras le parecen exageradamente elevadas, debe saber que, aun siendo así, la

situación ha mejorado con respecto a años previos. Las nuevas infecciones por el VIH han disminuido un 11% desde el año 2010 (un 47% entre los niños) y las muertes relacionadas con el sida han descendido en un 48% desde su valor más alto alcanzado en 2005.

Con respecto al acceso al tratamiento antirretroviral, en el año 2000 menos del 1% de las personas que vivían con el VIH en países de medianos y bajos ingresos tenía acceso al tratamiento, mientras que en 2016 la cobertura mundial de personas que reciben tratamiento fue del 53%. Aunque esta cifra ha aumentado de manera considerable a lo largo de los últimos años, se estima que cerca de 17 millones no tienen aún acceso a tratamiento, entre ellos 1,2 millones niños.

La pandemia presenta una gran heterogeneidad a nivel regional dependiendo del momento en el que se introdujo el VIH en cada zona, de los mecanismos de transmisión predominantes, y de los sistemas sanitarios y la capacidad de respuesta de cada país (tabla 2).

TABLA 2  
SITUACIÓN MUNDIAL DE LA EPIDEMIA DEL VIH A FINALES DE 2015

REGIÓN	PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIH	NUEVAS INFECCIONES POR EL VIH EN 2016	NÚMERO DE FALLECIMIENTOS DEBIDOS A SIDA EN 2016
África subsahariana	25.500.000	1.160.000	730.000
Asia y Pacífico	5.100.000	270.000	170.000
América Latina y Caribe	2.110.000	115.000	45.400
Europa occidental y central y Norteamérica	2.100.000	73.000	18.000
Europa oriental y Asia central	1.600.000	190.000	40.000
Norte de África y Oriente Medio	230.000	18.000	11.000
Total	36.700.000	2.100.000	1.000.000

FUENTE: MODIFICADO DE UNAIDS (2017).

África subsahariana es la región más afectada y en ella se concentran más de dos terceras partes de las personas infectadas a nivel mundial. El VIH comenzó a extenderse precozmente y encontró unas condiciones muy favorables para la transmisión heterosexual. En principio afectó sobre todo a países de África central y a lo largo de la década de 1980 se fueron afectando países del sur; al final de los años noventa la infección se extendió por todo el continente. En 2016 se produjeron casi 1,2 millones de nuevas infecciones y 730.000 fallecimientos, aunque desde el año 2010 se ha producido un descenso de casi el 40% de nuevas infecciones. Las muertes relacionadas con el sida también han disminuido en la región desde esa fecha (un 42% en países de África oriental y meridional y un 21% en aquellos de África occidental y central). La mayoría de los casos se producen por vía heterosexual y más de la mitad son mujeres; de ellas, las jóvenes entre 15 y 24 años están muy afectadas representando el 23% de las nuevas infecciones por el VIH entre la población adulta. Las desigualdades de género, como la violencia de género, aumentan la vulnerabilidad fisiológica de las niñas y las mujeres al VIH y dificultan su acceso a los servicios relacionados con el VIH. Las consecuencias de estos obstáculos son especialmente importantes en zonas con una elevada prevalencia.

En los países de Oriente Medio y norte de África la introducción del VIH fue más tardía y se asoció a transmisión sexual. Entre 2010 y 2016 se ha observado un descenso del 4% en el número de personas que contrajeron el VIH.

A finales de 2016 había 2,1 millones de personas infectadas en Latinoamérica y los países del Caribe. La entrada del VIH en esa región se produjo a finales de los setenta y principios de los ochenta y comenzó afectando de forma predominante a hombres, que adquirieron la infección a través de relaciones homosexuales, pero en los últimos años está aumentando la proporción de mujeres. Los últimos datos

sobre nuevas infecciones indican que predomina la transmisión heterosexual del VIH, aunque una tercera parte de las infecciones se producen en hombres homosexuales. Desde el año 2010, el número de nuevas infecciones ha permanecido sin cambios.

En Europa del Este y Asia central, cerca de 190.000 personas contrajeron el VIH en 2016 y el número de nuevas infecciones se ha incrementado en un 60% desde 2010. La entrada de la epidemia fue relativamente tardía. A principios de los noventa se produjo una propagación intensa del VIH en algunos lugares del sur y sudeste del continente, tanto entre los usuarios de drogas como a través de prácticas heterosexuales de riesgo, principalmente en personas que ejercían la prostitución y en sus clientes.

En Estados Unidos y Europa occidental la infección por el VIH irrumpió precozmente, especialmente en las grandes ciudades. Las vías de transmisión predominantes fueron el consumo de drogas inyectadas y las relaciones sexuales no protegidas entre hombres. A mediados de los años noventa se extendió el tratamiento antirretroviral y se lograron grandes descensos en la incidencia y mortalidad de sida. Desde 2000, el número de nuevas infecciones por el VIH se ha mantenido estable pues los casos entre hombres homosexuales o bisexuales no han descendido.

Aunque la situación a nivel mundial parece haber mejorado en algunos indicadores, el objetivo final es acabar con la epidemia de sida en 2030. Por este motivo, no hay que bajar la guardia.

## SITUACIÓN EN ESPAÑA

La epidemia del VIH en España irrumpió en la década de los ochenta y su introducción y propagación inicial se

produjo a expensas de los consumidores de drogas, en especial entre consumidores de heroína por el uso compartido de material para la inyección de la sustancia. Debido a que la transmisión por vía parenteral es la más frecuente, el VIH se propagó rápidamente entre esta población: algunos estudios realizados a finales de los años ochenta indicaban que la probabilidad de infección estaba cercana al 50%. También se produjo una difusión importante del VIH en hombres homo o bisexuales, y se registró un elevado número de casos por transmisión heterosexual y perinatal debidos, en parte, a la transmisión a partir de consumidores de drogas inyectadas.

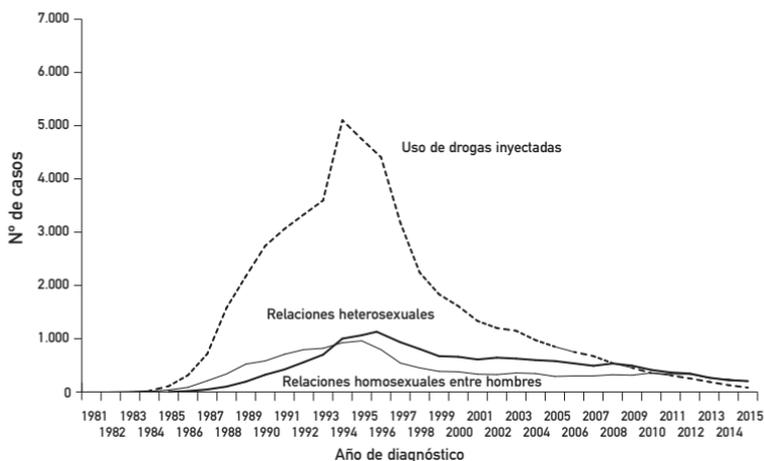
Desde el inicio de la epidemia se han notificado al Registro Nacional de casos de sida, sistema de información gestionado por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del Instituto de Salud Carlos III, 85.720 casos de sida en España. El primer caso se diagnosticó en 1981 y durante los años ochenta y noventa nuestro país tuvo las tasas de sida más altas de Europa occidental, alcanzando su pico máximo en 1994, con más de 7.000 casos de sida diagnosticados, lo que significaba 190 casos por millón de habitantes. En aquellos años en los que aún no se había descubierto un tratamiento antirretroviral efectivo, la mayoría de las personas infectadas por el VIH fallecían. En 1990, se registraron 2.000 muertes por esta causa y la cifra ascendió hasta las 5.857 en el año 1995. Durante años, el sida llegó a ser la primera causa de muerte entre las personas de 25 a 44 años en España.

En la década de los noventa se produjeron diversos acontecimientos que favorecieron la reducción del VIH en los usuarios de drogas. Por un lado, se produjo un cambio de tipo de consumo desde la vía inyectada a otros tipos de patrones y formas de consumo, como la fumada, sin riesgo directo para la transmisión por vía sanguínea del virus; de otra parte, comenzaron a instaurarse los programas de

mantenimiento de metadona y de intercambio de jeringuillas cuyo objetivo era reducir la incidencia de infecciones en estos colectivos. A estos hechos se le sumó la aparición de la terapia antirretroviral de gran eficacia en 1996, lo que desembocó en un descenso espectacular de la incidencia de sida y la mortalidad (figuras 16 y 17).

FIGURA 16

NÚMERO DE CASOS DE SIDA EN ESPAÑA SEGÚN EL MODO DE TRANSMISIÓN

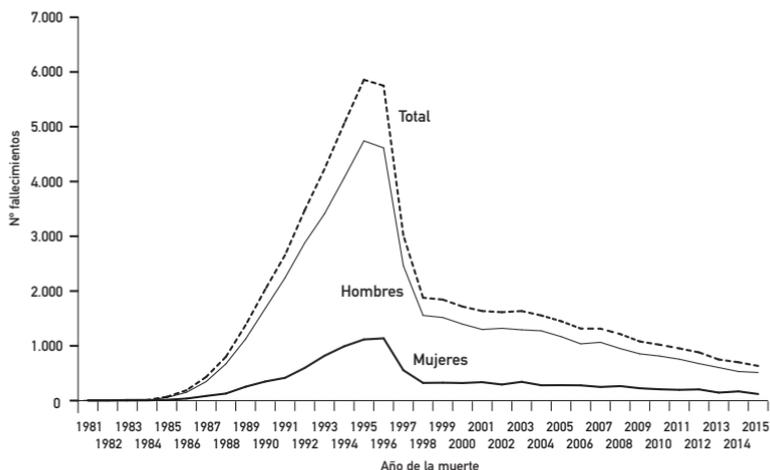


FUENTE: REGISTRO NACIONAL DE CASOS DE SIDA, CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA, INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

Puesto que el sida es el estadio avanzado de la infección por el VIH y ocurre años después de que una persona adquiera el virus, su monitorización no sirve para conocer quiénes están contrayendo la infección en el momento actual. Además, gracias al tratamiento antirretroviral, una persona con el VIH puede no desarrollar nunca sida. Por estos motivos, las autoridades internacionales recomendaron en 1998 recoger información sobre los nuevos diagnósticos del VIH como la mejor aproximación para saber cuántos, cuándo y cómo son las personas que están infectándose en un determinado país.

FIGURA 17

NÚMERO DE FALLECIMIENTOS POR SIDA EN ESPAÑA. TOTAL Y SEGÚN SEXO



FUENTE: ESTADÍSTICAS DE MORTALIDAD POR CAUSAS. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA (INE).

En España, la información sobre los nuevos diagnósticos del VIH se obtiene a partir del Sistema de información sobre nuevos diagnósticos del VIH (SINIVIH), iniciado en 2003 con la participación de nueve comunidades autónomas y al que posteriormente se fueron sumando más sistemas autonómicos hasta alcanzar, en 2013, la cobertura nacional. Los datos aportados por el SINIVIH se actualizan y analizan anualmente en el CNE y permiten una aproximación al conocimiento de la transmisión reciente. En 2015 se notificaron casi 3.500 nuevos diagnósticos del VIH, es decir, una tasa de 90 casos por millón de habitantes, cifra similar a la de los otros países vecinos, aunque superior a la tasa media de los países de la Unión Europea. Respecto a sus características, 8 de cada 10 nuevos diagnósticos son hombres y la edad media al diagnóstico fue de 37 años. A diferencia de lo que ocurría en épocas pasadas, el 79% de los nuevos diagnósticos son

debidos a transmisión sexual (53,6% se produjeron en hombres homo o bisexuales que se infectaron por relaciones sexuales sin protección y 25,4% por relaciones heterosexuales sin protección), mientras que la transmisión por consumo de drogas inyectadas se produjo solo en el 2,8% del total de nuevos diagnósticos. El 30% se produjeron en personas que habían nacido fuera de España, fundamentalmente en países de Latinoamérica, África subsahariana y Europa occidental.

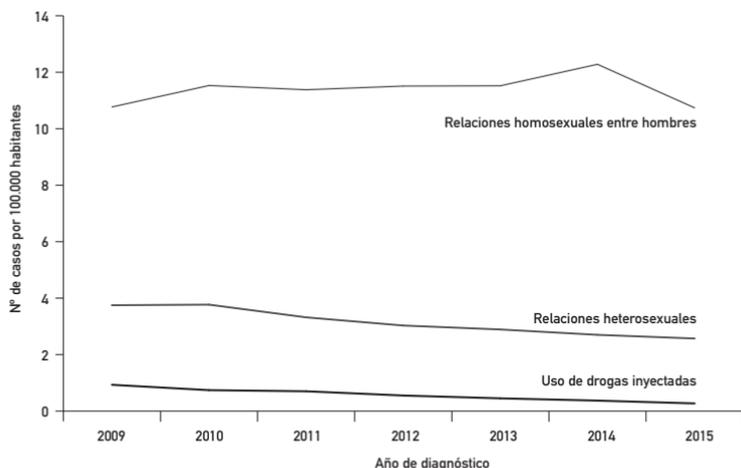
En los extranjeros, la vía de transmisión es diferente según su procedencia; por ejemplo, entre los latinoamericanos y europeos occidentales predominan las relaciones sexuales entre hombres; en los subsaharianos, la transmisión heterosexual, y en los procedentes de Europa del Este, el uso compartido de material para la inyección de drogas. Una parte de los diagnósticos de VIH en extranjeros son infecciones ocurridas en sus países de origen pero otras son adquiridas tras su llegada a España. Un estudio realizado en una red de centros específicos de diagnóstico de VIH de 19 ciudades españolas (red EPI-VIH) entre 2000 y 2009 mostró una incidencia de seroconversiones al VIH, es decir, nuevas infecciones ocurridas en España de 6 por cada 1.000 personas en las procedentes de Latinoamérica y de 4 por 1.000 personas en africanos cada año, inferiores a las de los españoles (1,3 por 1.000), pero que ponen de manifiesto que una parte no desdeñable de los extranjeros se infectan tras migrar desde sus países de origen.

La tendencia global de los nuevos diagnósticos entre 2009 y 2015 está estabilizada. Sin embargo, si examinamos la evolución según el modo de transmisión, se observa que mientras que en usuarios de drogas y hombres y mujeres heterosexuales las tasas descienden, estas se mantienen estables en hombres homo o bisexuales (figura 18). Esta diferente evolución resalta la existencia de diferentes

subepidemias en nuestro país, lo que obliga a un análisis pormenorizado de los datos.

FIGURA 18

TENDENCIA EN LOS NUEVOS DIAGNÓSTICOS DEL VIH EN ESPAÑA



De forma similar a otros países europeos, Estados Unidos o Canadá, la infección de VIH en España se concentra en algunos subgrupos de población (consumidores de drogas, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, personas que ejercen la prostitución e inmigrantes procedentes de países con epidemias generalizadas), por lo que es necesario obtener información sobre cómo evoluciona la proporción de personas infectadas en estos colectivos. Este porcentaje es lo que se denomina en términos epidemiológicos "prevalencia" y se calcula como el número de personas infectadas por VIH en un momento del tiempo dividido entre el total de la población estudiada. En nuestro país disponemos de datos de la red EPI-VIH que, como se ha comentado previamente, agrupa centros específicos de diagnóstico de VIH y otras infecciones de

transmisión sexual, localizados en diferentes ciudades españolas. En el año 2013, el porcentaje de infectados entre hombres homo o bisexuales que acudieron a estos centros a hacerse la prueba del VIH fue del 11%, del 0,7% en hombres y mujeres heterosexuales y entre las personas que ejercían la prostitución; es menor del 1% en mujeres, mientras que en hombres homo o bisexuales fue del 22%. Si nos preguntamos si estas cifras son altas o bajas, basta con compararlas con la prevalencia para la población general española, que se estima en un 4%, para ver que su valor es elevado.

TABLA 3  
EVOLUCIÓN DE LA EPIDEMIA DEL VIH EN ESPAÑA

AL INICIO DE LA EPIDEMIA	EN LA ACTUALIDAD
El VIH se transmitía principalmente a través del uso compartido de material de inyección de drogas.	El VIH se transmite fundamentalmente a través de las relaciones sexuales no protegidas, sobre todo entre hombres.
Se notificaban las tasas de sida más altas de Europa.	Las cifras de nuevos diagnósticos de infección por el VIH son similares a las de los países de la Unión Europea.
La esperanza de vida de las personas con el VIH era corta (no más de 10 años tras la infección).	El VIH se ha convertido en una enfermedad de evolución crónica sin tratamiento curativo.
La principal preocupación clínica era la aparición de enfermedades oportunistas.	El envejecimiento de las personas con el VIH y la aparición de otras enfermedades no relacionadas con el VIH ocupan un lugar central en la investigación y el tratamiento.

FUENTE: ADAPTADO DE PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA, MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. CAMPAÑA DÍA MUNDIAL DEL SIDA 2011: "30 AÑOS DE LOGROS. 30 AÑOS DE RETOS".

Con respecto a la mortalidad, si bien los fallecimientos relacionados con el VIH y sida han descendido de forma continuada a partir de la expansión del tratamiento en 1996, al aumentar la supervivencia de estos pacientes se han incrementado las muertes por otras causas, como tumores de diferentes tipos y enfermedades de hígado. En este último caso, contribuye de manera muy importante la coinfección con el virus de la hepatitis C, puesto que al

compartir formas de transmisión, muchos infectados con el VIH también lo están con el virus de la hepatitis C.

Así pues, desde el inicio de la epidemia del VIH en España se han producido cambios muy importantes tanto en la magnitud de la enfermedad y en la mortalidad como en los modos de transmisión. Estos cambios en la historia del VIH en nuestro país se resumen en la tabla 3 anterior.

## ¿DE DÓNDE SALEN LOS DATOS?

Para poder conocer la situación de la infección por el VIH en una zona geográfica, ya sea región, país o continente, es necesario disponer de información. Los datos expuestos anteriormente proceden en su mayoría de sistemas de información que forman parte de la vigilancia epidemiológica. La vigilancia de la salud pública se define como la recogida, análisis e interpretación, de forma continuada y sistemática, de datos relacionados con la salud. Estos datos son esenciales para la planificación, implementación y evaluación de medidas de prevención y control de la enfermedad y la información generada debe llegar a tanto a las personas con capacidad para promover acciones de salud pública como a la sociedad en general.

Específicamente en el campo del VIH, los objetivos de la vigilancia del VIH son determinar la situación de la epidemia del VIH identificado el tipo de epidemia, establecer las zonas y subgrupos de población en los que las nuevas infecciones están aumentando y determinando el curso de la epidemia, y evaluar si los cambios que se producen se deben a causas naturales o son el resultado de intervenciones dirigidas a la prevención de la adquisición de la infección.

La vigilancia epidemiológica ha ido evolucionando al igual que lo ha hecho la epidemia del VIH. En los inicios la

recogida de datos se centraba en los eventos más importantes de la infección por el VIH, los casos de sida y la mortalidad, y en algunos lugares se pusieron en marcha estudios para conocer la prevalencia de infección en determinados colectivos (estos estudios se denominan "centinela" porque no se realizan en toda la población, sino que se centran en los grupos más afectados). Posteriormente, los sistemas de información se ampliaron recogiendo los nuevos diagnósticos del VIH y se realizaron estudios sobre conductas que ponían a las personas en riesgo de contraer el VIH. En España, en 2003, el Instituto Nacional de Estadística y el Ministerio de Sanidad llevaron a cabo la Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales, con el fin de disponer de información sobre comportamientos sexuales relevantes para la transmisión del VIH en población de 18 a 49 años. Entre la gran cantidad de indicadores que produjo este trabajo se determinó que solo el 59% había utilizado siempre el preservativo en relaciones sexuales con parejas ocasionales, lo que significaba que el 41% con este tipo de relaciones había podido estar expuesto alguna vez al riesgo de infección. Otros datos muy importantes que vigilar son otras infecciones de transmisión sexual, como la sífilis o la infección gonocócica, que al compartir mecanismos de transmisión con el VIH y presentar síntomas antes, son considerados indicadores de prácticas sexuales no protegidas en la población. Desde principios de los años 2000 se viene observando un incremento de las tasas de sífilis y gonocócica atribuido a un incremento de las conductas de riesgo sexual tras los descensos en la mortalidad por sida tras la generalización de los tratamientos a partir de mediados de los noventa.

En los últimos años se han incorporado sistemas de información que miden la atención sanitaria que reciben

las personas que viven con el VIH, así como otra serie de indicadores sobre su calidad de vida.

A partir de todos estos datos, la OMS y ONUSIDA definen tres tipos de epidemias:

1. Epidemias de bajo nivel en las que la diseminación del VIH no ha alcanzado niveles elevados en ningún grupo de población, incluyendo las poblaciones que suelen tener mayor riesgo (como trabajadores sexuales y sus clientes, hombres homo o bisexuales y usuarios de drogas). La diseminación del VIH es lenta y los contagios pocos porque los contactos de riesgo son pocos e infrecuentes.
2. Epidemias concentradas donde el VIH se ha propagado rápidamente en uno o varios subgrupos, pero no se ha establecido en la población general. La transmisión del VIH es rara fuera de los colectivos con alto riesgo de contraer la infección debido a una mayor exposición.
3. Epidemias generalizadas en las que la infección por el VIH se encuentra bien establecida en la población general y gran parte de la transmisión ocurre en el contexto de relaciones sexuales comerciales, consumo de drogas inyectadas u hombres homo o bisexuales con múltiples parejas.

En el artículo de Wilson y Halperin (2008) se resume la necesidad de mejorar el conocimiento de la epidemia del VIH en cada zona con el fin de guiar actividades de prevención de la infección. Otras fuentes de información muy importantes son los estudios de investigación que se ponen en marcha para dar respuesta a problemas concretos. Dentro de estos destacan los estudios de cohortes, que consisten en el seguimiento a largo del tiempo de las

personas con infección por el VIH que cumplen los criterios de inclusión en la cohorte y que sirven para investigar aspectos básicos de la infección (respuesta inmunológica, resistencias a fármacos), clínicos como la respuesta al tratamiento, efectos adversos, aparición de otras patologías y epidemiológicos. En España existen distintas cohortes de pacientes VIH (PISCIS, VACH), pero la que concentra más pacientes es la Cohorte de la Red de Investigación en SIDA (CoRIS), coordinada por el CNE, que desde 2004 realiza el seguimiento de más de 10.000 personas con el VIH y en cuyo seno se han realizado importantes estudios.

## EL ENVEJECIMIENTO DE LAS PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH

Hasta hace relativamente poco hablar de envejecimiento de las personas infectadas con el VIH parecía una quimera. Sin embargo, como consecuencia de la elevada eficacia del tratamiento del VIH, estas están haciéndose mayores. Este hecho, que es en sí mismo una excelente noticia, no está exento de retos científicos y asistenciales, ya que el envejecimiento de las personas que viven con el VIH es diferente al de las personas sin infección.

### ¿CÓMO DEFINIMOS QUIÉN ES UNA PERSONA 'MAYOR' INFECTADA POR EL VIH?

Para empezar, la definición de "persona mayor" y el punto de corte de esa definición es diferente en la población con VIH que en la que no tiene infección. En las personas con el VIH es de 50 años y en la población general alcanza los 65 años. Y esto ¿por qué es así? Las razones para definir como "mayor" a una persona de 50 años se derivan de la

observación de que, a partir de esta edad, las personas infectadas por el VIH tienen una peor respuesta inmunológica al tratamiento, es decir, los niveles de linfocitos CD<sub>4</sub> se recuperan peor y tienen, además, unas tasas de mortalidad más elevadas que las de la gente menor de 50 años. Es decir, el deterioro de la salud parece producirse antes en personas infectadas por el VIH de lo que se observa en la población general.

La población que vive con el VIH experimenta cambios inmunológicos parecidos a los que el envejecimiento “normal” provoca en las personas sin VIH, pero parece que estos suceden con 10 años de antelación. Este fenómeno se ha observado en varios estudios en todo el mundo y también en pacientes infectados por el VIH en España de la CoRIS. Esta cohorte está financiada por el Instituto de Salud Carlos III y se coordina desde el CNE de la institución. La probabilidad de alcanzar una respuesta inmunológica adecuada es óptima antes de los 34 años y empieza a empeorar entre los 35 y los 49, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas, es decir, podrían deberse al azar. Es a partir de los 50 años cuando se observa con claridad cómo la respuesta al TAR es entre un 32% y un 40% peor en pacientes con edades entre 50 y 54 años, y más de 70 años que en los de menos de 25 años. Es a partir de los 50 años la mortalidad es claramente mayor —hasta seis veces— que en aquellos de menos de 30 años.

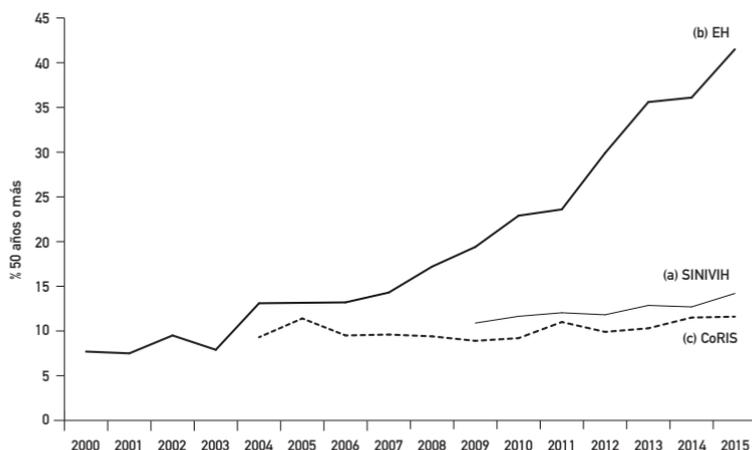
## MAGNITUD DEL FENÓMENO

El envejecimiento de las personas que viven con el VIH es, afortunadamente, un fenómeno global y, según las cifras ONUSIDA, en el mundo hay casi tres millones y medio de personas infectadas por el VIH que tienen más de 50 años,

si bien proporcionalmente hay más personas mayores en países de renta alta. En España, la proporción de personas mayores de 50 años de entre las que acudieron a las unidades de atención hospitalaria del VIH en 2015 fue del 42%, sustancialmente mayor al 8% que representaron en el año 2000 y al 14% del año 2008. Estos datos, procedentes de la Encuesta Hospitalaria, se coordinan desde el CNE en colaboración con las comunidades autónomas y los hospitales participantes (figura 19).

FIGURA 19

EVOLUCIÓN DE LA EDAD DE LOS PACIENTES CON EL VIH EN ESPAÑA SEGÚN DIFERENTES FUENTES DE INFORMACIÓN GESTIONADAS DESDE EL CNE, ISCIII, 2000-2015



NOTA: (A) SINIVIH. NUEVOS DIAGNÓSTICOS. PROPORCIÓN DE PERSONAS RECIÉN DIAGNOSTICADAS DE 50 AÑOS O MÁS EN ESPAÑA. (B) ENCUESTA HOSPITALARIA (EH). PROPORCIÓN DE PACIENTES DE 50 AÑOS O MÁS DE TODAS LAS PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIH QUE ASISTEN A HOSPITALES PÚBLICOS GENERALES PARA RECIBIR ATENCIÓN RELACIONADA CON EL VIH EL DÍA DE LA ENCUESTA. MEDIMOS EL ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN. (C) CoRIS. PROPORCIÓN DE PACIENTES DE 50 AÑOS O MÁS A LA INCLUSIÓN EN LA COHORTE DE LA RED ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN EN SIDA. FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA A PARTIR DE LOS DATOS DEL CNE.

La edad media de las personas cuando son diagnosticadas del VIH en España también ha aumentado en los últimos años. En 2015, los nuevos diagnósticos del VIH que se declaran al SINIVIH se produjeron a una edad media de 35 años, un aumento con respecto a los años

previos. De hecho, el 14% de los nuevos diagnósticos en España se produce en personas con más de 50 años. Esto, unido a la baja tasa de mortalidad de los pacientes con infección por el VIH en España de los últimos años hace que el número acumulado de personas con más de 50 años en seguimiento clínico activo esté en aumento. Dentro de este grupo de personas mayores hay algunas que se infectaron hace décadas y que llevan muchos años conviviendo con el virus y otras que se han infectado recientemente a una edad más avanzada. Como se puede deducir, es diferente infectarse de mayor que llegar a ser mayor tras muchos años de infección, ya que en ese último escenario las personas llevan años conviviendo con el virus y sus consecuencias, así como con los tratamientos frente al virus y los efectos adversos de estos. Además, como veremos más adelante, no todas las personas con el VIH envejecen igual pues, además del VIH, hay otros factores que condicionan el proceso, haciendo posible que la meta sea un envejecimiento saludable.

## EL VIH: ¿ADELANTA O ACELERA EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO?

Si la infección por el VIH hace que el proceso de envejecimiento biológico se adelante o se acelere, o que sucedan ambas cosas, es un tema de debate. Ya en la década de los noventa se había visto que la edad de las personas hacía que la progresión de la enfermedad causada por el VIH fuera más rápida. Esto se veía en la velocidad de pérdida de linfocitos CD<sub>4</sub> y el desarrollo de las llamadas enfermedades definitorias de sida. Diferentes estudios mostraron ya en los primeros años de la epidemia cómo por cada año adicional de edad, la progresión de la infección por el VIH se aceleraba en un 3% y eso también se comprobó en

España en el estudio GEMES (Grupo de Estudio Multicéntrico Español de Seroconvertidores).

La infección por el VIH, como se ha visto en los capítulos anteriores, provoca un estado “inflamatorio crónico” que desgasta al sistema inmunitario, llamado “inmunosenescencia”. Este desgaste de las estructuras de defensa del cuerpo humano hace que seamos más vulnerables a desarrollar todo tipo de enfermedades infecciosas y no infecciosas. Al principio de la epidemia de sida, en ausencia de tratamientos frente al VIH, las enfermedades asociadas eran las que ahora conocemos como enfermedades definitivas de sida. Afortunadamente, la combinación del tratamiento antirretroviral y de otros tratamientos preventivos para las infecciones por hongos, bacterias, virus y parásitos hizo que los eventos definitivos de sida fueran cada vez menos frecuentes. Sin embargo, en pacientes que llevan muchos años infectados por el VIH, muchos de los cuales con replicación viral activa, se observa una mayor frecuencia también de los conocidos como “eventos no sida”. Estos son enfermedades como la diabetes mellitus, los cánceres comunes (pulmón, mama, colon), la hipertensión, los infartos de miocardio, la enfermedad renal crónica, problemas óseos como osteoporosis y enfermedades mentales que también aparecen con la edad en algunas personas sin el VIH, pero que lo hacen antes y en mayor frecuencia en los pacientes que tienen la infección.

## ¿ES EL VIH EL ÚNICO CAUSANTE DE LAS ENFERMEDADES NO SIDA?

Para comprender el porqué de la aparición precoz de estas enfermedades comunes a la población general en las personas que viven con el VIH, hay que preguntarse lo que les

hubiera pasado si no se hubieran infectado por el virus, es decir, ¿en qué se parecen y en qué se diferencian las personas con infección por el VIH de la población general? En África subsahariana, las características de las personas seropositivas no difieren mucho del resto de la población, pero sabemos que la mayor parte de ellas en los países occidentales tienen una mayor frecuencia de prácticas sexuales de riesgo y que una parte importante de ellas se infectó por compartir material de inyección de drogas ilegales. Por tanto, sería importante que comparásemos el proceso de envejecimiento de las personas que viven con el VIH que se inyectan drogas con las que no tienen el virus y que también se inyectan drogas con el fin de hacer comparaciones “justas” y no atribuir al VIH los problemas de salud que se derivan de la inyección de drogas.

En España, la proporción de gente que vive con el VIH que fuma tabaco es mucho mayor que en la población general. En un estudio realizado en 1.019 pacientes VIH-positivos de la CoRIS, el 46% fumaba. En ese mismo estudio, se constataba una alta prevalencia de otros factores de riesgo modificables como la dislipemia y el colesterol alto. El abandono del tabaco es una de las intervenciones más importantes para mejorar la salud de la población infectada por el VIH.

Además de la infección crónica por el VIH, juegan un papel importante los efectos adversos provocados por algunos de los fármacos utilizados para el tratamiento de la infección. No hay ningún fármaco que carezca al 100% de efectos adversos y los primeros que se desarrollaron para tratar este virus tenían una elevada toxicidad, provocando, por ejemplo, el aumento de los lípidos y del colesterol en la sangre, alterando la distribución de la grasa corporal provocando la aparición de “jorobas”, acumulación de grasa en el vientre y la pérdida de la grasa facial, lo

que se conoce como "lipodistrofia". El aumento del colesterol en la sangre se asocia a enfermedades cardiovasculares y a la pérdida de la densidad del hueso lo que provoca osteoporosis y fracturas.

Si bien los fármacos actuales tienen muy pocos efectos adversos, muchas de las personas que llevan años en tratamiento han estado expuestas a fármacos más tóxicos. La enfermedad mental, a menudo desatendida en las personas que viven con el VIH, es también más frecuente que en la población general. La mayor prevalencia de ansiedad y depresión se asocia al estrés crónico tras años de exposición a la infección, al estigma y a la discriminación asociadas a la misma, además de las pérdidas de seres queridos debido también a la infección por el VIH.

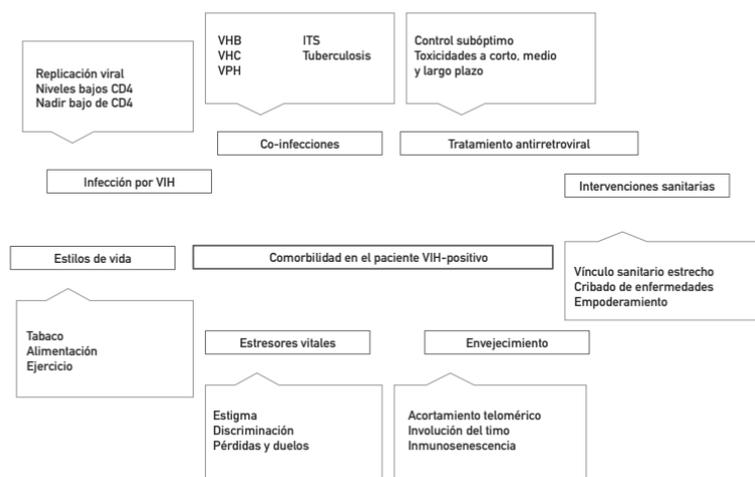
## ¿QUÉ ES LA COMORBILIDAD?

La combinación de varias enfermedades crónicas, además de la enfermedad o trastorno primario en una misma persona, se llama "comorbilidad" y en los pacientes con VIH hay más comorbilidades que las que uno esperaría para una persona de la misma edad, pero, como hemos visto, el VIH no es el único responsable de la aparición de estas comorbilidades o enfermedades "sobreenvenidas". El desarrollo de comorbilidades se asocia a factores del VIH (figura 20), como la replicación viral sostenida que era frecuente en la década de los noventa y primeros años del siglo XXI y haber alcanzado un nivel muy bajo de linfocitos CD<sub>4</sub>. Cuanto más bajo haya llegado el nivel de CD<sub>4</sub> (conocido como nadir), más riesgo tiene el sujeto de desarrollar estas enfermedades, como si el cuerpo conservara el registro inmunológico de "hasta dónde se llegó".

La comorbilidad, como es lógico, se asocia con peor calidad de vida, a una mayor complejidad del manejo clínico y a que la persona tenga que tomar más pastillas, lo que se conoce como “polifarmacia”. Todo lo anteriormente descrito provoca que el gasto sanitario sea mayor y también que la mortalidad de las personas con comorbilidad que la de las que no la tienen también lo sea. Tenemos evidencia directa e indirecta de que la comorbilidad en personas que viven con el VIH en España aumenta a partir de los 50 años, pero también sabemos que el patrón es diferente para las distintas enfermedades.

FIGURA 20

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE COMORBILIDADES EN LAS PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL VIH



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

La CoRIS y el BioBanco VIH fueron creados en 2004 con el objetivo de servir de banco de datos y muestras biológicas para que los investigadores puedan dar respuesta a estos y otros interrogantes acerca de la epidemia. La CoRIS,

en el momento actual, cuenta con datos de seguimiento clínico de más de 12.000 pacientes de 42 centros sanitarios de España y desde hace varios años recoge información sobre los eventos no sida y muestra cómo los más frecuentes son las enfermedades psiquiátricas (depresión y ansiedad), las hepáticas, los cánceres no sida y las enfermedades renales y cardiovasculares. La aparición de estas enfermedades aumenta con la edad y con valores más bajos de linfocitos CD<sub>4</sub> y niveles más altos de carga viral. Se observa también que hay una menor frecuencia de estos eventos no sida en las personas con nivel educativo alto. Este patrón de mejores indicadores de salud asociados a mayor nivel educativo también se observa en la población general.

Existen, también, importantes diferencias entre hombres y mujeres infectados por el VIH en el envejecimiento y en el desarrollo de comorbilidades. Por ejemplo, algunos estudios han encontrado que, en las mujeres, la edad de la menopausia se adelanta, si bien otros estudios no han encontrado esas diferencias. Lo que sí se ha visto es que sí existe un vínculo entre una mayor inmunosupresión y el inicio precoz de la menopausia, es decir, cuando los niveles de CD<sub>4</sub> son más bajos, hay mayor riesgo de tener una menopausia precoz. También parece que hay una mayor frecuencia de síntomas vasomotores (por ejemplo, los sofocos) y enfermedades o trastornos tanto de índole física como psicológica.

La menopausia se define como el tiempo de agotamiento folicular ovárico acompañado por un aumento en los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH) y el periodo menstrual final, que se determina después de 12 meses de amenorrea. Las hormonas femeninas estradiol y la progesterona regulan la replicación del VIH en células infectadas por el VIH-1 y la deficiencia

de estrógenos asociada con la menopausia y la involución de la glándula conocida como "timo", que es algo que ocurre con el envejecimiento en todas las personas, podría afectar la recuperación de células CD<sub>4</sub> y la replicación del VIH. Tanto la infección por el VIH como la menopausia aceleran la progresión de varias enfermedades crónicas del envejecimiento como las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión y la disminución de la densidad mineral ósea. La manifestación y el reconocimiento y diagnóstico de los síntomas de la menopausia son multifactoriales y están afectados por el contexto sociocultural, los hábitos de vida y la presencia de factores de estrés psicosociales.

En Europa, existen muy pocos estudios sobre la menopausia en mujeres con el VIH; hay más datos provenientes de Estados Unidos de América que no reflejan bien la realidad de las mujeres españolas. Una de las preguntas que con frecuencia se hace es si es el VIH el único y último responsable de estas comorbilidades o si son también las circunstancias que se asocian a tener la infección, por ejemplo, consumir o haber consumido heroína o *crack*, fumar cigarrillos y/u otras drogas, un consumo elevado de alcohol y una alimentación deficiente. Como es esperable, todos estos factores contribuyen a que el envejecimiento se adelante y se acelere, pero el efecto que tienen esos malos hábitos de salud es más dañino en las personas infectadas y sin tratamiento adecuado de la infección. Las mujeres infectadas por el VIH en Estados Unidos provienen, con mayor frecuencia que en España, de entornos con una elevada exclusión social. Está muy descrito que las mujeres afroamericanas y latinas que consumen drogas tienen unos indicadores de salud muy pobres.

## LA MORTALIDAD DE LAS PERSONAS CON EL VIH EN ESPAÑA

Por todo lo expuesto anteriormente, se deduce que si bien se han hecho avances espectaculares en la reducción de la mortalidad de las personas infectadas por el VIH, esta sigue siendo mayor que la de la población general. Para comparar la mortalidad de las personas con y sin infección, hay que tener en cuenta que la mortalidad de los individuos con el VIH esté inevitablemente influida por la mortalidad que habría ocurrido independientemente de la infección por el VIH. Por tanto, la mortalidad en la población general no infectada por el VIH es el punto natural de referencia para tener este aspecto en cuenta. Los datos de la CoRIS muestran que en las personas con el VIH en España hay un exceso de mortalidad para todas las causas juntas que es de 0,82 muertes por cada 100 personas/año. Este exceso de la mortalidad es mayor cuando las personas tienen un nivel de CD<sub>4</sub> bajo y de carga viral alta, cuando tienen un nivel educativo bajo y se observa también en los varones y en las personas de más de 50 años. Esta mayor mortalidad comparada con la de la población general se observa en el primer año después del diagnóstico del VIH y se asocia al diagnóstico tardío de la infección.

Por tanto, en un escenario de diagnóstico precoz e inicio inmediato de tratamiento, con fármacos eficaces que consiguen un excelente control de la replicación del VIH, con prevención y tratamiento de las coinfecciones, mejoras de los hábitos de vida abandonando el consumo de tabaco y promoviendo una alimentación y ejercicio físico adecuados, el envejecimiento de las personas infectadas por el VIH de los próximos 20 años debería parecerse mucho más al de la población general. Esto no solo llevará aparejado una mejora de la calidad de vida de las

personas y sus entornos afectivos, familiares y laborales, sino que la apuesta por el envejecimiento saludable supondrá un importante ahorro sanitario. En ese sentido, la apuesta por la innovación y la multidisciplinariedad deber ser el camino a seguir en los próximos años para conseguir un envejecimiento saludable, también para las personas que viven con el VIH.

## EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL: UNA HISTORIA DE FRACASOS Y GRANDES LOGROS

### LA HISTORIA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El tratamiento de la infección por el VIH es una historia llena de derrotas y triunfos. Ningún comienzo es fácil, pero en el caso de esta infección los primeros años están enmarcados en una época tremendamente dura donde la mayoría de los pacientes fallecían sin que nada pudiera hacerse. Fueron años de enorme escepticismo acompañados de un enorme esfuerzo por encontrar un arma que permitiera combatir el virus y frenar la pandemia.

En 1987, solo cuatro años después de la identificación del VIH, se aprobó el primer antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIN), la zidovudina (AZT) o azidotimidina (ZDV) (tabla 4). La llegada de este fármaco supuso un antes y un después en la infección por el VIH, generando una esperanza de curación en un momento en el que no había ninguna opción. Sin embargo, las buenas noticias duraron poco y los resultados de

efectividad a corto plazo y la elevada toxicidad generaron de nuevo un gran pesimismo.

TABLA 4

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES APROBADOS POR LA FDA (DICIEMBRE DE 2016)

FAMILIA DE FÁRMACOS SEGÚN SU DIANA DE ACCIÓN	NOMBRE GENÉRICO	MARCA COMERCIAL	FECHA APROBACIÓN POR LA FDA	
INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA INVERSA	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIN)			
	Abacavir (ABV)	Ziagen	1998	
	Didanosina (ddl)	Videx (EC)	1991 (2000)	
	Entricitavina (FTC)	Emtriva	2003	
	Lamivudina (3TC)	Epivir	1995	
	Estavudina (d4T)	Zerit	1994	
	Tenofovir (TDF)	Viread	2001	
	Zidovudina (ZDV, AZT)	Retrovir	1987	
	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN)			
	Efavirenz (EFV)	Sustiva	1998	
	Etravirina (ETR)	Intelence	2008	
	Nevirapina (NVP)	Viramune (XR)	1996 (2011)	
	Rilpivirina (RPV)	Edurant	2011	
	INHIBIDORES DE PROTEASA (IP)	Atazanavir (ATV)	Reyataz	2003
		Duranavir (DRV)	Prezista	2006
Fosamprenavir (FPV)		Lexiva	2003	
Indinavir (IDV)		Crixivan	1996	
Nelfinavir (NFV)		Viracept	1997	
Ritonavir (RTV)		Norvir	1996	
Saquinavir (SQV)		Invirase	1995	
Tipranavir (TPV)		Aptivus	2005	
INHIBIDORES DE FUSIÓN	Enfuvirtida (T-20)	Fuzeon	2003	
INHIBIDORES DE LA ENTRADA	Maraviroc (MVC)	Selzentry	2007	
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA	Dolutegravir (DTG)	Tivicay	2013	
	Elvitegravir (EVG)	Vitekta	2014	
	Raltegravir (RAL)	Isentress	2007	

TABLA 4

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES APROBADOS POR LA FDA (DICIEMBRE DE 2016)  
(CONT.)

INTENSIFICADORES	COBICISTAT (COBI)	TYBOST	2014
FORMULACIÓN COMBINADA	ABV/3TC	Epzicom	2004
	ABV/DTG/3TC	Triumeq	2014
	ABV/3TC/AZT	Trizivir	2000
	ATV/COBI	Evotaz	2015
	DRV/COBI	Prezcobix	2015
	EFV/FTC/TDF	Atripla	2006
	EVG/COBI/FTC/TAF	Genvoya	2015
	EVG/COBI/FTC/TDF	Stribild	2012
	FTC/RPV/TAF	Odefsey	2016
	FTC/RPV/TDF	Complera	2011
	FTC/TAF	Descovy	2016
	FTC/TDF	Truvada	2004
	3TC/AZT	Combivir	1997
	LPV/RTV	Kaletra	2000

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

En un nuevo halo de esperanza y a pesar de no haber demostrado gran efectividad, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó en los años noventa el uso de nuevos ITIN: zalcitabina (ddC), didanosina (ddI) y estavudina (d4T). La combinación de estos fármacos fue el siguiente enfoque adoptado con resultados discretamente más alentadores. La administración de AZT con ddC o ddI mejoró las cifras de linfocitos CD<sub>4</sub>, lo cual supuso un incremento en la supervivencia de la población infectada. No obstante, el escaso beneficio clínico, la baja tolerabilidad y la toxicidad relacionada con su capacidad de inhibir el ADN celular fueron los motivos por los que dejaron de utilizarse. La inclusión de lamivudina (3TC) en 1995 generó nuevas combinaciones (biterapias) con efecto sinérgico que fueron mejor toleradas a pesar de que la respuesta virológica e inmunológica no era persistente.

El mejor resultado con estas combinaciones se observó en mujeres embarazadas en las que se consiguió reducir la transmisión del VIH al recién nacido. Hoy en día, las pautas terapéuticas para prevenir la transmisión de madre a hijo siguen incluyendo algún inhibidor de la transcriptasa inversa.

La gran esperanza en el tratamiento del VIH apareció entre los años 1995 y 1996 cuando ocurrieron dos acontecimientos importantes. Por un lado, la aprobación de los dos primeros inhibidores de proteasa (IP) —saquinavir (SQV) e indinavir (IDV)— y, por otro lado, la celebración de la XI Conferencia del Sida en Vancouver (Canadá) que pasará a la historia como el punto de inflexión en el pesimismo vivido durante los 15 años anteriores. En esta conferencia se presentaron los primeros resultados de eficacia de un nuevo tratamiento: Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA, TAR o HAART, en inglés) cuya combinación incluían un IP. Ese mismo año, en Washington, durante la celebración de la conferencia CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections), una reunión anual en la que coinciden los principales científicos expertos en el VIH del mundo, se presentaron los mejores resultados obtenidos hasta el momento en combinaciones terapéuticas con IDV. Además, se aprobó un nuevo antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN) —la nevirapina (NVP)—, estableciendo nuevas combinaciones en una búsqueda constante de una “pócima” eficaz y menos tóxica. Paralelamente, los estudios de investigación básica que se publicaron en aquella época demostraban la importancia que la carga viral en plasma (CVP) y el impacto que las resistencias a los fármacos antirretrovirales podían tener en el pronóstico de la progresión de la enfermedad. A partir de este momento, la carga

viral se estableció como el ensayo estándar para monitorizar la respuesta al tratamiento antirretroviral.

En 1995, una publicación del doctor David Ho (Estados Unidos) en la revista *Nature* generó de nuevo un gran optimismo cuando sus modelos matemáticos sugerían que la erradicación del VIH era posible después de varios años de éxito con el TAR. Las cifras eran esperanzadoras y mostraban una disminución en el número de enfermedades oportunistas y de muertes asociadas a sida debidas a la restauración inmune facilitada por el TAR. Por primera vez había buenas noticias en torno a esta temida enfermedad que había llegado a ser la primera causa de muerte entre los jóvenes. Los medios de comunicación se llenaron de grandes titulares como "El fin del SIDA" e incluso la revista americana *Time* nombró al doctor Ho "hombre del año", aunque este, a pesar del revuelo ocasionado por sus resultados, siempre se mantuvo muy cauteloso. Los resultados eran tan esperanzadores que a partir de este momento se plantearon nuevas estrategias terapéuticas como la interrupción del tratamiento antirretroviral que, posteriormente, demostró ser un fracaso. Esto se debe a la capacidad del VIH para permanecer oculto en células latentemente infectadas que forman el reservorio viral y que constituye la causa principal de imposibilidad de erradicar la infección a pesar del TAR.

Las últimas familias de fármacos que se han incorporado han sido los inhibidores de la integrasa (INI) y los inhibidores de la entrada: inhibidores de la fusión (IF) del virus a la membrana celular como efurtivide (T-20) y antagonistas del correceptor CCR5 como el maraviroc (MVC). La creencia de que combinaciones con mayor número de fármacos podrían ser más eficaces se desvaneció con los resultados obtenidos con los estudios que incluían cuatro fármacos. El secreto no parecía estar en

incrementar el número de fármacos, sino en una nueva formulación y en la utilización de fármacos más potentes. Desde este punto de vista, se pueden diferenciar tres periodos en la historia del TAR. Como hemos mencionado, la primera década (1986-1996) se caracteriza por tratamientos compuestos por ITIN que no eran lo suficientemente potentes para conseguir un control mantenido de la replicación del VIH y estaban condenados al fracaso. En una segunda década (1996-2007), la terapia combinada con ITIN/ITINN e IP consigue un buen control de la viremia. Sin embargo, estos tratamientos tenían una toxicidad considerable, requerían un gran esfuerzo por parte del paciente para ajustarse a la pauta terapéutica, puesto que suponían la toma de hasta 20 pastillas diarias y, sobre todo, no impedían la aparición de resistencias a los fármacos antirretrovirales a medio o largo plazo. Por tanto, a pesar de que el TAR produjo buenas respuestas virológicas e inmunológicas, una mejora espectacular de la calidad de vida de los pacientes y una disminución considerable de la morbimortalidad, la aparición de resistencias fue su gran “talón de Aquiles”.

Las mutaciones en los genes del virus que generan estas resistencias a los fármacos aparecen como un arma que el VIH utiliza gracias a su capacidad de variabilidad y que le permite escapar al control farmacológico. Estas mutaciones no solo pueden aparecer como resultado a la presión ejercida por los fármacos, sino que pueden ser naturales, por la propia variabilidad viral.

El tercer periodo en la historia del TAR representa una superación de las limitaciones del tratamiento de primera generación. Por una parte, se sintetizan fármacos dirigidos frente a nuevas dianas como la integrasa, el receptor CCR5 y la fusión viral. Especialmente la introducción de los inhibidores de integrasa representa un

gran avance porque son los fármacos más potentes de los que disponemos y evitan en gran medida la aparición de resistencias. En 2008 llegó una nueva revolución terapéutica, “la píldora única”: una dosis fija y de administración única al día que mejoró la calidad de vida de los pacientes y supuso un hito psicológico del que derivaron nuevas formulaciones. Muy probablemente, esta “píldora única” terminará convirtiéndose en el nuevo estándar terapéutico para el tratamiento del VIH.

## PAUTAS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Desde la aparición del primer antirretroviral ronda una pregunta que ha sido difícil de contestar: ¿cuándo debemos iniciar el tratamiento? Existen guías de recomendación que se publican anualmente y que recogen los resultados de los últimos estudios<sup>1</sup>. El tratamiento en niños es diferente al de los adultos, puesto que las dosis son diferentes y no todos los fármacos pueden ser utilizados en pacientes pediátricos. Por esta razón, existe una guía publicada para el tratamiento en adultos y otra para el tratamiento en niños. Hasta hace unos años las pautas de tratamiento se establecían según dos parámetros: la carga viral del VIH presente en plasma y las cifras de recuento de linfocitos CD<sub>4</sub> en sangre. Sin embargo, las guías actuales recomiendan el inicio del TAR desde el mismo momento en que se obtiene un diagnóstico positivo de la infección, independientemente de las cifras de carga viral y linfocitos CD<sub>4</sub>. Por una parte, es lógico tratar una infección

---

1. En el caso de España, las guías de recomendación están recogidas en un documento consensuado entre el Grupo de Estudio de Sida (GeSida) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y el Plan Nacional sobre el Sida del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, cuya última versión se encuentra disponible en la página web <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf>

desde que se detecta la presencia del virus en el organismo; y, por otra parte, una serie de estudios clínicos demostraron el beneficio de iniciar el tratamiento de manera precoz sobre el pronóstico de la enfermedad, en lugar de esperar a que se produzca una disminución del número de linfocitos CD<sub>4</sub> por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup>, como se hacía anteriormente.

## EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL TODAVÍA TIENE GRANDES RETOS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

El Objetivo 2020 "90-90-90", propuesto por la OMS, persigue identificar el 90% de las personas que viven con el VIH, tratar al 90% de las personas diagnosticadas y conseguir la supresión viral del 90% de las personas en tratamiento. Se estima que alcanzar este objetivo supondrá en la práctica el fin de la epidemia de sida, ya que se producirá una disminución del número de nuevas infecciones causadas por pacientes que tienen carga viral detectable en sangre. Sin embargo, este escenario solo se puede producir en pacientes que no estén diagnosticados y, por tanto, ignoran que están infectados y en pacientes que no están siendo tratados con el TAR o que estén en tratamiento pero, a pesar de ello, no alcancen niveles de carga viral indetectable. En España, el objetivo más importante es el "primer 90", es decir, diagnosticar a todos los pacientes infectados.

Se estima que un 30% de los pacientes infectados (alrededor de 40.000-50.000 en España) desconocen que son portadores del VIH y, por tanto, son transmisores activos del virus. De hecho, el diagnóstico tardío en España es muy elevado y se estima que hasta el 40% de los nuevos diagnósticos se realiza en pacientes que ya tienen menos de 250 linfocitos CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup>, es decir, que ya se encuentran en

estadios muy avanzados de la enfermedad. Un segundo objetivo que mantiene una lucha abierta en algunos países como España es la aprobación del uso de la PPE, que consiste en la administración del TAR durante un corto periodo de tiempo (cuatro semanas) justo después de un posible contacto con el VIH para impedir la implantación de la infección. La PrEP estaría indicada como intervención preventiva en población no infectada que realiza prácticas de riesgo en ausencia de otras medidas preventivas o barrera como el uso del preservativo. Distintos estudios han demostrado que la PrEP en combinación de dos ITIN reduce las nuevas infecciones en un 80%, lo que podría tener un impacto muy importante no solo en la reducción del número de nuevos casos, sino, a nivel poblacional, en la reducción del número de individuos transmisores de la enfermedad.

El último gran reto se refiere a las tremendas desigualdades en el acceso al TAR entre los países desarrollados y subdesarrollados. La situación es dramática en muchos países donde, a pesar de los grandes logros terapéuticos, millones de personas han fallecido debido a la imposibilidad de cubrir los costes del TAR. Esta batalla no se podrá ganar mientras no se consiga dar cobertura terapéutica a los países más desfavorecidos y, por supuesto, consigamos la curación completa de esta enfermedad.

## NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS CONTRA EL VIH

### LA NECESIDAD DE DISPONER DE NUEVAS ESTRATEGIAS

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha supuesto un avance muy importante para los pacientes infectados por el VIH al permitir una mejora considerable de la calidad y de

la esperanza de vida, que en pacientes tratados puede ser similar a la de personas no infectadas. No obstante, el TAR por sí solo no es capaz de eliminar por completo el virus del organismo y los pacientes deben tomarlo de por vida, siguiendo pautas muy estrictas para evitar la aparición de resistencias. Esto se debe a la capacidad del virus de insertar su material genético (provirus) en el genoma de la célula infectada que, desde ese momento, se convierte en un transportador permanente del virus y entra a formar parte del reservorio del VIH.

Además de las células dendríticas, mieloides y foliculares, que pueden llevar el virus adherido a su superficie durante largos periodos de tiempo y propagar la infección a otras células, los linfocitos T CD<sub>4</sub> de memoria y los macrófagos son, por su susceptibilidad a la infección y por su larga vida media, los principales componentes del reservorio del VIH. El provirus permanece latente en el interior de estas células, indetectable al sistema inmunitario debido a que las células infectadas en latencia no expresan proteínas virales que puedan alertar a los demás componentes del sistema inmunitario de que esas células están infectadas y que, por tanto, deben ser destruidas. Por otro lado, las células infectadas en latencia tampoco pueden ser destruidas por el TAR porque estos fármacos están dirigidos frente a distintas etapas del ciclo de replicación del virus. Puesto que el VIH permanece latente en las células que conforman el reservorio y no hay replicación viral activa, el TAR es ineficaz durante esta etapa. Una vez que el provirus latente se reactiva, el virus vuelve a ser visible para el TAR y para el sistema inmunitario, por lo que la mayoría de las células con replicación viral activa van a ser destruidas. Pero algunas células infectadas pueden sobrevivir a la destrucción y vuelven al estado de latencia, repoblando el reservorio. Además, los nuevos virus que se han formado durante este

proceso pueden escapar al control del sistema inmunitario e infectar nuevas células, contribuyendo igualmente a la regeneración continua del reservorio. Es por ello que el tamaño del reservorio en los pacientes con infección crónica por el VIH permanece prácticamente inalterado incluso después de varios años con un TAR continuado.

Puesto que el TAR es muy eficiente en el control de la replicación viral, en un principio se pensó que la administración de dosis superiores de estos fármacos podría ser capaz de eliminar el reservorio. Pero poco después quedó patente que la intensificación del TAR no iba a ser suficiente y que esta estrategia solo conseguía incrementar la aparición de toxicidad relacionada con el aumento de la dosis de los fármacos, sin producir un efecto evidente sobre el reservorio.

Por tanto, debido a la incapacidad del TAR de erradicar la infección por VIH, laboratorios de todo el mundo iniciaron la investigación de nuevos tratamientos que, en presencia del TAR, fueran capaces de eliminar por completo el reservorio del virus.

## NUEVAS ESTRATEGIAS CONTRA EL VIH

La persistencia del VIH en el reservorio viral es el principal obstáculo para su erradicación. Cuanto mayor sea el tamaño del reservorio, peor es el pronóstico de la enfermedad. Por esta razón, se estipuló que la instauración de un TAR temprano en pacientes con diagnóstico reciente era esencial para controlar precozmente la replicación viral y, por tanto, para reducir al máximo el tamaño del reservorio. En este sentido, el nacimiento en la región de Mississippi (Estados Unidos) de una niña cuya madre estaba infectada por VIH puso prueba esta teoría. La

madre no había recibido TAR durante el embarazo por lo que la niña tenía una carga viral en sangre muy elevada en el momento del nacimiento. Cuando la niña tenía un día de vida, los médicos iniciaron el TAR, que continuó durante 18 meses. En ese momento, la familia decidió discontinuar el tratamiento y la sangre de la niña permaneció libre de virus durante 27 meses. Sin embargo, pasado ese tiempo, el virus, que debía haber permanecido latente en una muy pequeña cantidad de células, se reactivó y volvió a ser detectable en la sangre de la niña. Desde entonces, la niña del Mississippi, como se la conoce, tuvo que reiniciar el TAR, esta vez sin posibilidad de abandonarlo. El caso de esta paciente pediátrica pone de manifiesto que, aunque el inicio temprano del TAR es esencial para que el paciente tenga un mejor pronóstico de la evolución de la enfermedad, no es suficiente para evitar la formación del reservorio.

Por tanto, la mayoría de los procedimientos actuales dirigidos a erradicar la infección por VIH están enfocados en destruir hasta la última célula que forma parte del reservorio. Estas estrategias se agrupan dentro del término "*shock and kill*" (reactivar y destruir) y consisten en administrar al paciente uno o varios fármacos reactivadores de las células latentemente infectadas (LRA) que constituyen el reservorio para que puedan ser detectadas y destruidas por el sistema inmunitario y por el TAR. Varios ensayos clínicos se han puesto en marcha en hospitales de todo el mundo, utilizando distintos tipos de LRA y de pautas de administración pero, hasta la fecha, se ha obtenido poco éxito con este abordaje, debido principalmente a la baja potencia de estos fármacos y a la aparición de efectos secundarios adversos. Además, los datos generados sugieren que no solamente es necesario inducir la reactivación del provirus, sino que también es preciso potenciar la

respuesta inmune mediada por células citotóxicas como los linfocitos T CD8, que son las principales células encargadas de destruir las células infectadas por virus. Sin embargo, debido a la inmunodeficiencia generada en los pacientes con el VIH, tanto los linfocitos T CD8 como las células Natural Killer (NK) tienen una capacidad limitada para destruir las células infectadas, incluso después de reactivar el provirus mediante el tratamiento con los LRA. Por tanto, en esta estrategia combinada de TAR y LRA sería necesario también activar la respuesta inmune específica contra el VIH.

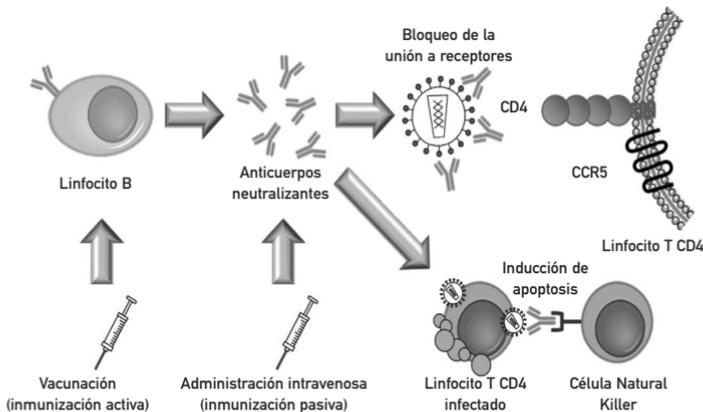
Un ensayo actual para intentar activar el sistema inmunitario del paciente contra el virus consiste en la administración de anticuerpos neutralizantes. Estos anticuerpos se denominan así porque son capaces de unirse a la superficie de un virus para evitar (neutralizar) su unión con los receptores específicos de las células diana y, por tanto, la entrada en estas células. Los anticuerpos los producen los linfocitos B de manera específica contra un determinado patógeno en el transcurso de una infección o tras la administración de una vacuna. El VIH, debido a su elevada capacidad de mutación y a la particular estructura de su envuelta viral, escapa a la acción de los anticuerpos generados por el sistema inmune en la mayoría de los pacientes, por lo que, generalmente, los anticuerpos producidos resultan ineficaces. Pero algunos pacientes infectados, por razones que aún no son muy conocidas, sí pueden producir anticuerpos neutralizantes muy eficaces contra el VIH.

La administración de grandes cantidades de estos anticuerpos neutralizantes contra el VIH a pacientes infectados constituiría una forma de inmunización pasiva que tendría dos objetivos: 1) evitar las nuevas infecciones que podrían producirse después de la reactivación del provirus mediante los LRA, puesto que los anticuerpos impedirían que los virus que escapen al tratamiento

infecten nuevas células y aumenten el tamaño del reservorio; y 2) unirse a las proteínas virales expresadas en la superficie de las células infectadas reactivadas para potenciar su destrucción a través de la activación de células citotóxicas como las células NK, capaces de detectar estos anticuerpos unidos a la superficie de las células infectadas (figura 21). Los resultados preliminares de estos ensayos muestran que los anticuerpos neutralizantes no solo son bien tolerados por el paciente, sino que, después de una única administración mediante inyección intravenosa, pueden reducir la carga viral de la sangre del paciente durante semanas o meses, incluso en ausencia del TAR.

FIGURA 21

LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES SE PUEDEN GENERAR A PARTIR DE LINFOCITOS B ACTIVADOS MEDIANTE VACUNACIÓN (INMUNIZACIÓN ACTIVA) O PUEDEN SER ADMINISTRADOS DIRECTAMENTE MEDIANTE INYECCIÓN INTRAVENOSA (INMUNIZACIÓN PASIVA). ESTOS ANTICUERPOS PUEDEN UNIRSE A LOS VIRUS LIBRES E IMPEDIR SU UNIÓN A LOS RECEPTORES CD4 Y CCR5 DE LOS LINFOCITOS T CD4 O PUEDEN UNIRSE A LAS PROTEÍNAS VIRALES QUE SE EXPRESAN EN LA SUPERFICIE DE LAS CÉLULAS INFECTADAS CON REPLICACIÓN VIRAL ACTIVA. LOS ANTICUERPOS UNIDOS A LAS CÉLULAS INFECTADAS PUEDEN SER DETECTADOS POR CÉLULAS CITOTÓXICAS COMO LAS CÉLULAS NK, QUE INDUCIRÁN LA APOPTOSIS O MUERTE CELULAR PROGRAMADA DE LAS CÉLULAS INFECTADAS

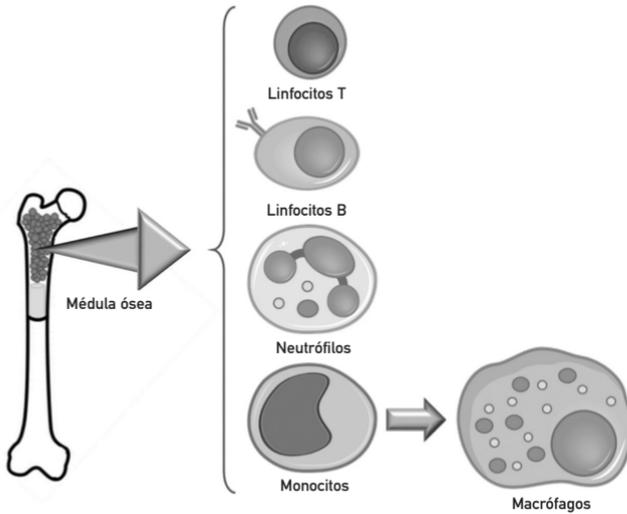


FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.

Otra estrategia encaminada a destruir el reservorio, pero que solo se puede aplicar en situaciones muy concretas, consiste en eliminar todas las células infectadas en latencia mediante la realización de un trasplante de médula ósea. Esta se localiza en el interior de los huesos y en ella se sintetizan todas las células de la sangre, incluidas las principales dianas del virus como son los linfocitos T CD<sub>4</sub> y los monocitos, a partir de los cuales se generan los macrófagos tisulares (figura 22).

FIGURA 22

EN LA MÉDULA ÓSEA DEL INTERIOR DE LOS HUESOS HAY CÉLULAS MADRE PRECURSORAS DE TODAS LAS CÉLULAS QUE CIRCULAN POR EL TORRENTE SANGUÍNEO, COMO SON LOS LINFOCITOS T Y B, NEUTRÓFILOS Y MONOCITOS, QUE A SU VEZ SON LOS PRECURSORES DE LOS MACRÓFAGOS



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA A PARTIR DE MALE, D., BROSTOFF, J., ROTH, D. B. Y ROITT, I. (2006): *IMMUNOLOGY*, 7ª EDICIÓN, EDITORIAL ELSEVIER.

Con objeto de trasplantar a un paciente, que por ejemplo haya desarrollado una leucemia o cáncer de la sangre, la médula ósea de un donante sano es necesario someterle previamente a un tratamiento de quimioterapia e irradiación

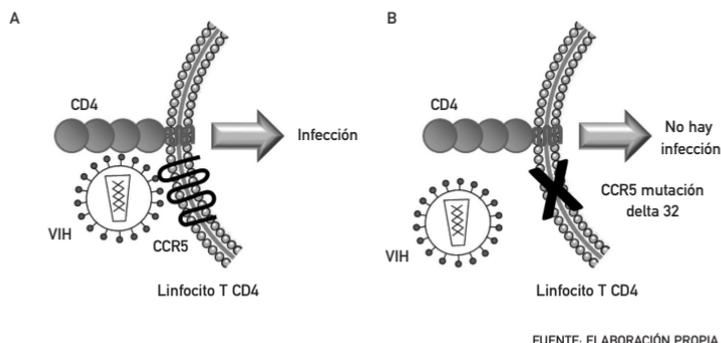
que destruirá todas las células de la sangre del paciente. En el caso de los pacientes infectados por VIH que precisen un trasplante de médula ósea debido a una leucemia concomitante, la quimioterapia y la irradiación a la que son sometidos tiene como consecuencia que la gran mayoría de las células que forman el reservorio son destruidas en el proceso. Por tanto, en estos pacientes, la destrucción del sistema inmune ocasiona una brusca caída del tamaño del reservorio. No obstante, como se observó en el caso de la niña de Mississippi, no es suficiente con eliminar la gran mayoría de las células que conforman el reservorio, sino que es preciso eliminarlas todas porque la presencia de un pequeño número de células infectadas es suficiente para que, eventualmente, vuelvan a producir una replicación viral activa y regeneren el reservorio. Prueba de ello fue el resultado del trasplante de médula ósea al que se sometió a dos pacientes de Boston en los que, después de más de 12 semanas en ausencia del TAR y sin detectar la presencia del VIH en su sangre, el virus resurgió nuevamente y fue necesario volver al tratamiento. Esto se debió a que, en estos dos pacientes, las células de la médula ósea del donante que se les inyectó por vía intravenosa eran sensibles a la infección por el VIH pues expresaban en la superficie los principales receptores del virus, CD<sub>4</sub> y CCR<sub>5</sub>. Por tanto, una vez que el virus se reactivó a partir de un pequeño reservorio oculto (probablemente incluso una única célula infectada) que sobrevivió a la quimioterapia y radioterapia, infectó las nuevas células del donante y regeneró el reservorio.

Curiosamente, hay un pequeño porcentaje de la población europea (aproximadamente un 10%) que es resistente a la infección por el VIH debido a que no expresan en la superficie de sus células el receptor CCR<sub>5</sub> por la denominada "mutación delta 32". Por tanto, aunque los linfocitos T CD<sub>4</sub> y los

macrófagos de estas personas expresan normalmente CD4, al no tener CCR5, el VIH no los puede infectar (figura 23).

FIGURA 23

(A) EL VIH NECESITA LA PRESENCIA DE LOS RECEPTORES CD4 Y CCR5 EN LA SUPERFICIE DE LOS LINFOCITOS T CD4 PARA INFECTARLOS. (B) UN 10% DE LA POBLACIÓN EUROPEA ES RESISTENTE A LA INFECCIÓN POR EL VIH DE MANERA NATURAL DEBIDO A QUE PRESENTAN UNA MUTACIÓN EN EL GEN DE CCR5 (MUTACIÓN DELTA 32) QUE IMPIDE SU EXPRESIÓN EN LA SUPERFICIE DE LAS CÉLULAS



En el caso del paciente de Berlín, que era un hombre que llevaba más de 10 años infectado con el VIH cuando desarrolló una leucemia, fue sometido a un trasplante de médula ósea de un donante que tenía la mutación delta 32 en el gen CCR5, por lo que no expresaba este receptor en la superficie de sus células. Debido a que las nuevas células del donante no podían ser infectadas por el VIH del paciente que hubiera quedado residual en los tejidos después de la irradiación previa al trasplante, el paciente de Berlín lleva 10 años sin TAR y libre de virus detectable desde entonces, por lo que se le considera la primera y única persona en el mundo que se ha curado de la infección por el VIH.

A pesar de los buenos resultados obtenidos con el paciente de Berlín, es obvio que el trasplante de médula ósea no se puede aplicar de manera rutinaria a los más de

35 millones de pacientes que hay infectados en todo el mundo. Además, aunque fuera técnicamente posible, la elevada mortalidad que conlleva este trasplante (>40%) desaconseja realizar esta terapia en pacientes con el VIH y solo es éticamente aceptable cuando además desarrollan una leucemia resistente a otros tratamientos y que, por tanto, requiere un trasplante de un donante sano. Sin embargo, la curación del paciente de Berlín ha servido para idear una nueva estrategia que consiste en inducir la modificación de la expresión del receptor CCR5 en los pacientes infectados mediante terapia génica. Utilizando distintos métodos, se está estudiando la posibilidad de introducir en el organismo moléculas que puedan cortar el gen de CCR5 para así reproducir el escenario original de las personas que portan una mutación delta 32 y evitar la expresión de este receptor en la superficie de las células del paciente. No obstante, hay que tener en cuenta que, aunque esta mutación del gen CCR5 confiere una inmunidad natural frente al VIH, también podría afectar la susceptibilidad a la infección por otros virus. Por ejemplo, se ha asociado la presencia de la mutación delta 32 de CCR5 con una progresión más virulenta de la infección con algunos virus del grupo de los flavivirus, como son el virus causante de la encefalitis transmitida por garrapatas o el virus West Nile.

## ¿ES POSIBLE DESARROLLAR UNA VACUNA FRENTE AL VIH?

El objetivo principal de una vacuna es potenciar la respuesta del sistema inmunitario frente a un determinado patógeno. Una vacuna puede administrarse a una persona sana para potenciar su respuesta inmune antes de que se

ponga en contacto con el patógeno (vacuna preventiva) o se puede administrar a un paciente infectado para potenciar su respuesta inmune específica contra ese determinado patógeno con objeto de erradicarlo del organismo (vacuna terapéutica). Se han diseñado algunas vacunas preventivas, pero, hasta el momento, solo una ha demostrado tener alguna eficacia (aproximadamente del 30%) en la protección frente a la infección por el VIH. No obstante, debido a la existencia de las cuasiespecies del VIH y de su elevada capacidad de escape de la respuesta inmune, es muy complejo diseñar una vacuna que cubra todas las posibles variantes del VIH que hay actualmente circulando entre la población. Por ello, se estima que el abordaje que podría tener más éxito sería el desarrollo de una vacuna terapéutica personalizada que estimulara la respuesta inmune en un determinado paciente contra sus propias cuasiespecies virales específicas.

Varios estudios han evaluado la capacidad terapéutica de extraer células dendríticas del paciente, activarlas *ex vivo* con los propios virus del paciente y volver a reintroducirlas en el organismo. Estos ensayos se han realizado con un número reducido de pacientes, pero han demostrado que es posible inducir una respuesta inmune significativa contra el virus tanto de linfocitos T CD<sub>4</sub> como CD<sub>8</sub>. No obstante, hay que tener en cuenta que la vacunación de los pacientes con infección crónica podría tener poco efecto sobre la respuesta inmune, dado que estos pacientes tienen unos linfocitos exhaustos por la continua exposición al virus y el intento de reactivarlos mediante una vacuna específica frente al VIH podría ser inútil o incluso perjudicial para estos pacientes. Es por ello que, para realizar este abordaje, primero sería necesario recuperar la competencia del sistema inmunitario mediante un TAR efectivo y, una vez restaurado, intentar inducir una

respuesta inmune potente frente al VIH antes de eliminar el TAR.

Durante los últimos 15 años, laboratorios de todo el mundo han diseñado y probado varias estrategias de inmunización terapéutica: distintos antígenos del VIH incorporados a vectores virales recombinantes atenuados (poxvirus, adenovirus, alfavirus), vacunas inertes de virus inactivados, pseudopartículas virales, proteínas, péptidos, nucleótidos, etc. Se ha determinado que aquellas estrategias que están encaminadas a potenciar tanto la respuesta inmune de tipo celular mediada por linfocitos T CD<sub>4</sub> y CD<sub>8</sub> como la respuesta inmune humoral mediada por la producción de anticuerpos neutralizantes por los linfocitos B son las que podrían tener más éxito. No obstante, hasta la fecha, ninguna de las estrategias desarrolladas ha demostrado tener una eficacia significativa, aunque los esfuerzos continúan.

En conclusión, los resultados obtenidos a lo largo de los últimos años con las distintas aproximaciones terapéuticas que intentan alcanzar la cura de la infección por el VIH ponen de manifiesto que aún queda camino por recorrer hasta encontrar una estrategia válida que sea aplicable a todos los pacientes infectados y que sirva de método preventivo para evitar nuevas infecciones.

## LA IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN

La infección por VIH se puede prevenir y tenemos muchas formas para conseguirlo. La reducción del número de nuevas transmisiones de VIH es uno de los objetivos de salud pública más importantes para ONUSIDA, que plantea alcanzar cero transmisiones y aboga por una combinación de varias estrategias preventivas simultáneamente.

Tal y como se ha visto en el capítulo 3, el VIH se puede transmitir por diferentes vías y para cada una de ellas tenemos, al menos, una estrategia preventiva que ha sido comprobada científicamente y que es factible. Antes de desarrollar las formas de prevención de la infección por VIH, destacamos algunos principios generales que son aplicables a cualquier intervención sociosanitaria: los principios de respeto a la diversidad y a las peculiaridades de la población sobre la que intervenir, de la equidad en la implementación de la intervención, la no discriminación por raza, género u orientación sexual y la factibilidad de la intervención. Además, dado que los recursos no son infinitos, cualquier nueva intervención sanitaria debería acompañarse de una valoración económica

y social con estudios de coste-efectividad y con análisis del impacto presupuestario que nos contestarían a las siguientes preguntas: ¿ahorramos a largo plazo invirtiendo ahora? y ¿nos podemos permitir gastar ese dinero?

Revisaremos la prevención con base en los cuatro fluidos que puede presentar una concentración suficiente para transmitir el virus y que son la sangre, el semen, las secreciones vaginales y la leche materna de las mujeres con el VIH. Estos fluidos con concentración suficiente del VIH pueden transmitir la infección a otra u otras personas a través de la sangre o de las mucosas, que son el revestimiento interior de la boca, vagina, pene y recto. Los métodos de prevención incluyen tanto la modificación de las conductas que pueden ser sexuales, las prácticas de inyección de drogas intravenosas o bien subcutáneas, o bien lo que llamamos “estrategias biomédicas” que incluyen la toma de algún medicamento antirretroviral —en forma de pastilla o mediante una pomada/gel vaginal— o alguna intervención quirúrgica como la circuncisión masculina voluntaria.

Podemos prevenir la transmisión en diferentes momentos y con diferentes grados de exigencia para la persona, de compromiso, dificultad y factibilidad. Podemos plantear la evitación total del riesgo, por ejemplo con la abstinencia sexual completa, o la prevención del VIH cuando ya se ha producido un contacto sexual de alto riesgo, por ejemplo una relación anal sin preservativo con una persona infectada por VIH, y que precisaría empezar a tomar rápidamente —entre las primeras 6 y 72 horas— unas “pastillas preventivas” con una duración de 28 días y que es lo que conocemos como PPE.

La mayoría de las personas se protegen de los riesgos para su salud utilizando todos los medios disponibles y factibles a su alcance, aunque el cumplimiento de las pautas a veces no sea del 100%. Por ejemplo, además de

ponernos el cinturón de seguridad para conducir, evitamos superar los límites de velocidad, respetamos las señales de tráfico y no bebemos alcohol. Sin embargo, a veces se nos olvida ponernos el cinturón o circulamos a mayor velocidad de la permitida por descuido, por prisa o por estrés. Es ahí donde la prevención combinada nos ayuda a no quedarnos “sin ninguna protección”.

## PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LA MADRE AL HIJO/A

La mujer puede transmitir el VIH a su hijo o hija durante el embarazo, el parto o la lactancia y más del 90% de los niños/as VIH positivos de todo el mundo se han infectado a través de estas vías. A esto lo llamamos “transmisión vertical o madre-hijo” y sigue siendo responsable de un elevado número de nuevas infecciones del VIH en recién nacidos y lactantes en todo el mundo. En España, esta vía de transmisión está prácticamente eliminada —en los años 2014 y 2015 ha habido menos de 10 casos anuales—, ya que se han puesto en marcha los mecanismos preventivos probados científicamente: realización de la prueba del VIH de manera voluntaria a todas las mujeres embarazadas, tratamiento de todas las mujeres para prevenir la transmisión del virus y evitación de la lactancia materna, si bien esta última medida no es posible en países donde no se puede proporcionar lactancia artificial en condiciones óptimas.

Muchos de los casos de niños que nacen infectados de VIH en España tienen una madre de origen extranjero, lo que indica que tenemos que garantizar que los servicios preventivos lleguen a todas las mujeres, independientemente de su procedencia. En los últimos años, se trata a todas las personas en cuanto se las diagnostica, aunque no sea una

mujer embarazada, pero, durante muchos años, cuando el criterio de inicio de tratamiento era más restrictivo y se trataba solo a personas con valores de CD<sub>4</sub> relativamente bajos, las mujeres embarazadas eran una excepción y en ellas se administraba el tratamiento con el fin preventivo de impedir la transmisión al hijo/a.

El VIH puede pasar de la mujer embarazada al hijo/a y la probabilidad de que esto suceda puede ser hasta en la mitad de los casos cuando la mujer embarazada tiene una carga viral muy alta, no se trata con antirretrovirales y le da el pecho. Sin embargo, si la mujer embarazada tiene una carga viral baja, y sobre todo si la carga viral en la sangre es indetectable porque la mujer está tomando tratamiento, la probabilidad de que transmita la infección es menor del 1%.

## PREVENCIÓN DEL VIH MEDIANTE LA REDUCCIÓN DE RIESGOS EN LA INYECCIÓN DE DROGAS

La información sobre los riesgos del consumo de drogas debería formar parte de la formación escolar, ya que la mejor forma de no infectarse con el VIH por consumo de drogas es no iniciar el consumo nunca, por su impacto negativo sobre la salud física, mental y social. Para las personas que han iniciado el consumo de drogas inyectadas, el objetivo más inmediato es vincularlas a dispositivos de apoyo sociosanitario y proporcionar apoyo para que sus prácticas de inyección sean lo más seguras posibles mediante programas de intercambio de jeringuillas o la entrega de jeringuillas y material de inyección estéril que elimina totalmente el riesgo de infección. Esta estrategia no solo previene la infección por el VIH, sino que también previene otras infecciones transmitidas por la sangre como la hepatitis B o C. Para las personas que

quieren dar el paso, apoyar el cambio de vía de consumo —de inyectada a inhalada o fumada— es otra aproximación, así como estimular el eventual abandono del consumo de drogas con o sin apoyo de tratamiento sustitutivo de opiáceos. El objetivo final, que la persona se libere de su dependencia a las drogas, no debería impedir que trabajemos objetivos intermedios como prevenir el contagio del VIH y otras infecciones en los casos en los que ese objetivo final no se alcance o tarde más en hacerlo.

En España, los programas de intercambio de jeringuillas y de sustitución con metadona se pusieron en marcha durante los años noventa, con bastante retraso con respecto a otros países como Inglaterra, Holanda o Francia, lo que provocó muchas infecciones que se podrían haber evitado, pero, como se ve en el capítulo 3, el número de nuevos diagnósticos del VIH en personas que se inyectan drogas en España ha disminuido muchísimo lo que refleja que, aunque tarde, se pusieron en marcha los mecanismos preventivos probados científicamente. En otros países del mundo, como Estados Unidos, a día de hoy no se pueden invertir fondos federales para programas de intercambio de jeringuillas por considerarlo ilegal. En Rusia no se ha puesto en marcha ninguna estrategia preventiva en las personas que se inyectan drogas, lo que ha sido y está siendo responsable del mayor crecimiento de infecciones del VIH en toda la historia.

## PREVENCIÓN DEL VIH MEDIANTE LA PROMOCIÓN DE COMPORTAMIENTOS SEXUALES SALUDABLES

Promocionar una sexualidad sana es uno de los objetivos de salud más difíciles de promover debido a los tabúes relacionados con la sexualidad. La educación sexual en el

colegio debería abordar los riesgos de contagiarse con el VIH y otras infecciones de transmisión sexual, y las maneras de prevenirlas. Retrasar la edad de inicio de las primeras relaciones sexuales es una estrategia que permite a las personas más jóvenes abordar su debut sexual con mayor madurez y control de los riesgos. Apoyar a los jóvenes que se identifican como homosexuales a vivir su identidad sexual de manera abierta y libre es ayudarlos a empoderarse y evitar relaciones sexuales de riesgo condicionadas por el estigma y la ansiedad.

La realización de la prueba del VIH para conocer el estado serológico de la persona es algo a promocionar desde todos los ámbitos. Si las dos personas conocen que son VIH-negativas y se comprometen a no mantener relaciones sexuales con otras personas, no existe riesgo de adquirir el VIH. Sin embargo, depositar la prevención del VIH en la responsabilidad del “otro” no está exento de riesgos, y ahí es donde entran las estrategias combinadas.

La promoción de la utilización del preservativo —tanto masculino como femenino— es un pilar clave que además también previene otras infecciones de transmisión sexual, además de los embarazos no deseados. Para las relaciones sexuales anales se recomienda también el uso de lubricantes. La utilización del preservativo en las relaciones sexuales se ha demostrado que previene el VIH hasta en el 95% de los casos, si bien no está exento de posibles roturas.

Las revisiones regulares para diagnosticar otras infecciones de transmisión sexual como la clamidia, la gonorrea, la sífilis, el herpes genital o las verrugas genitales son también muy importantes por varias razones. Por una parte, para tratar estas infecciones, que son en su mayoría curables; por otra, porque tener una infección de transmisión sexual facilita que el VIH se contagie, ya que al

alterar el revestimiento interior de los genitales con la inflamación que provoca la infección, o bien la existencia de úlceras asociadas a algunas de estas infecciones, las mucosas se vuelven más vulnerables a otras agresiones.

En España, a pesar del aumento de la promoción del uso del preservativo en las relaciones sexuales de riesgo y de que su utilización ha aumentado de manera importantísima en los últimos 20 años, hay grupos de población donde estas intervenciones no son suficientes como lo demuestra el aumento de nuevos diagnósticos en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres en la última década. Se hace necesario reforzar la prevención de la transmisión del VIH por vía sexual con otras estrategias como las que se discuten a continuación y que se conocen como estrategias biomédicas.

## PREVENCIÓN DEL VIH CON ESTRATEGIAS BIOMÉDICAS

### PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN (PPE) Y PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN (PREP)

Todavía no existe una vacuna para el VIH similar a las que existen, por ejemplo, frente a la hepatitis B, es decir, mediante una o varias inyecciones la persona queda inmunizada. Sin embargo, sí se ha demostrado que tomando antirretrovirales se puede prevenir la replicación del virus en la sangre y otros fluidos corporales, lo que hace que “no haya virus que transmitir”. Este fenómeno es la base de la prevención de la transmisión de la madre al hijo durante el embarazo y parto, y supone una justificación suficiente para recomendar la prueba del VIH a todas las mujeres embarazadas para, en caso de ser portadoras del virus,

administrar fármacos antirretrovirales e impedir la infección del bebé.

También se ha comprobado que suministrar fármacos antirretrovirales a las personas que han tenido una exposición de riesgo del VIH, ya sea porque han tenido una relación sexual no protegida o porque han sufrido un pinchazo con una aguja que podría estar infectada, disminuye significativamente el riesgo de infectarse. Esto se conoce como PPE.

Se ha comprobado también que los fármacos antirretrovirales, administrados antes de tener la exposición de riesgo, también previenen la infección por el VIH, y esto se conoce como PreP. Esta se puede administrar como gel vaginal o en forma de pastilla. En el caso de las pastillas, se pueden tomar o bien todos los días o de manera intermitente —varios días de la semana durante los que se mantienen las prácticas de riesgo—. La PreP reduce en un 86% el riesgo de infectarse por el VIH y lo hace bloqueando la replicación del virus en la célula. Cuando el VIH infecta las células CD<sub>4</sub>, estas se activan y fabrican nuevas copias del virus. Los fármacos de PreP bloquean este proceso.

La PPE y la PreP podrían recordar a la “píldora del día después” y a la píldora anticonceptiva en la prevención del embarazo no deseado. La PPE y la píldora del día después sirven “para un accidente o algo no previsto” y la PreP y la píldora anticonceptiva suponen una mayor “planificación” para disminuir riesgos.

La PreP es lo más parecido que tenemos ahora a una vacuna frente al VIH. La PreP se diseñó y se probó inicialmente para prevenir el VIH en mujeres en África subsahariana y facilitarles una herramienta preventiva que estaba bajo su control, es decir, no hacerlas dependientes de que el hombre quisiera usar un preservativo. El estudio CAPRISA, publicado en julio del 2010, fue uno de los primeros en

probar que el gel vaginal que contenía un fármaco antirretroviral usado en el tratamiento de las personas infectadas llamado tenofovir también podía prevenir la infección. Aunque la protección que proporcionó fue solo del 38% para el conjunto de mujeres, se comprobó que en las que siempre se ponían el gel vaginal de manera, este llegaba a proteger hasta en el 54% de los casos. Se ha demostrado también que este fármaco, además de prevenir el VIH también lo hace de la infección de otro virus que se transmite por vía sexual, el del herpes genital, es decir, se consigue doble beneficio con una sola intervención.

En resultados recientes presentados en el congreso mundial de sida en París en julio del 2017 se ha visto cómo el tipo de bacterias que residen de manera normal en la vagina, lo que se conoce como “microbiota vaginal”, influye en la eficacia del gel de tenofovir, ya que hay bacterias que “destruyen” el fármaco y otras que no lo hacen. Por eso, se están probando otros fármacos —como la dapivirina—, que se puede administrar a través de un anillo vaginal y que las bacterias vaginales no degradan. Hay nuevas investigaciones en marcha probando anillos vaginales con dapivirina y con anticonceptivos para que las mujeres usen el anillo vaginal para una doble función y lo haga más atractivo y útil. De nuevo, otra estrategia con la que conseguimos dos beneficios con una sola intervención y las mujeres puedan ponerse y quitarse el anillo vaginal de manera cómoda y discreta. En este congreso se han comunicado también los avances en la “PreP inyectada”, que consiste en la inyección de un medicamento llamado cabotegravir y otro con el nombre de rilpivirina, que proporcionarían protección durante dos meses. También se han presentado resultados prometedores en la protección proporcionada con la administración de anticuerpos.

Las primeras evidencias científicas de que tomar en forma de pastilla dos fármacos antirretrovirales, tenofovir y emtricitabina (que combinados tienen el nombre de “truvada”), prevenía la infección por el VIH en HSH o en mujeres transexuales se publicaron en el estudio iPrEx realizado en Estados Unidos en diciembre de 2010, que mostró una disminución del riesgo de infección del 44%, pero que, al igual que en el estudio CAPRISA, era mayor en los que se tomaban de manera sistemática la pastilla y tenían niveles de fármacos detectables en sangre. El estudio PROUD realizado en Inglaterra probó la toma diaria de tenofovir y emtricitabina, y el estudio Ipergay realizado en Francia probó la toma “a demanda”, es decir, antes y después de tener relaciones sexuales de riesgo. El efecto beneficioso de la PrEP fue tan marcado que los resultados que proporcionaron los análisis intermedios obligaron a interrumpir los experimentos antes del fin del estudio, pues la ética impedía denegar un tratamiento a unas personas cuando ya se ha demostrado que es mejor que no darlo. La publicación de estos dos estudios europeos en los años 2015 y 2016 fue clave para consolidar la PrEP como el gran descubrimiento preventivo del siglo XXI, ya que ambos mostraron reducciones del 86% del riesgo de infectarse por el VIH en HSH y mujeres transexuales.

Estados Unidos fue el primer país del mundo en el que se aprobó la PrEP en 2012 por parte de su agencia reguladora —la FDA—, en este caso con cobertura de los seguros privados dada la estructura sanitaria en el país. Francia fue el primer país europeo en incorporarla al arsenal preventivo y la ministra de Sanidad francesa, Marisol Touraine anunció en 2015 que la PrEP estaría disponible en Francia en 2016 con el pleno apoyo económico de la Seguridad Social. La estimación en febrero de 2017 es de 2.800 personas tomando PrEP en Francia, la mayoría

HSH y mujeres transexuales. La OMS y ONUSIDA también decidieron recomendar la PrEP a finales de 2015 dentro de un paquete preventivo, ya que la PrEP no puede verse solamente como una pastilla que se toma, sino que debe ser parte de una estrategia global con un enfoque combinado de prevención. En agosto de 2016, la Agencia Europea del Medicamento (AEM) aprobó la PrEP, si bien la implantación en los diferentes países es competencia de cada Estado miembro. Noruega ha autorizado la PrEP con financiación pública en el verano de 2017, así como Bélgica, en régimen de copago de 11,90 euros, y Portugal también ha anunciado la autorización de esta profilaxis.

En agosto de 2016, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publica la autorización de la indicación de truvada para la PrEP, en consonancia con la AEM y FDA norteamericana. En noviembre del 2016, la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación de la Secretaría General de Sanidad y Consumo del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad solicitó al Comité de Bioética de España un informe acerca de los dilemas éticos derivados de la financiación pública de la PrEP cuando existen otras prioridades en materia de salud que no están cubiertas; si los pacientes no cumplen las medidas de prevención que deben acompañarla, como el uso del preservativo, o si no facilitar PrEP en España a personas de alto riesgo de infección, conociendo que no van a utilizar otras medidas preventivas. El Comité de Bioética de España contestó en marzo del 2017 con un texto muy detallado informando favorablemente a la incorporación de PrEP.

En julio del 2017, España no tiene todavía un plan para la incorporación de PrEP, si bien muchos HSH están comprando la formulación genérica del medicamento truvada por internet en lo que se conoce como "PrEP salvaje". Estos fármacos son más baratos que los que vende la compañía

Gilead, la propietaria de la patente truvada y que está en estos momentos inmersa en una batalla legal para prorrogar la duración de la licencia de la patente, lo que impediría, de lograrse, que la prevención del VIH fuera más asumible económicamente. Desde las plataformas de ONG, en concreto la plataforma europea EATG, se está solicitando a Gilead que desista de la solicitud de prórroga de la patente.

## REALIZACIÓN DE LA PRUEBA DE VIH E INICIO INMEDIATO DEL TRATAMIENTO

Uno de los puntos de inflexión de la epidemia que hemos tratado a lo largo de este libro ha sido la demostración en 2011 por Cohen *et al.*, en el estudio HTN052 publicado en el NEJM, que el tratamiento antirretroviral de una persona infectada disminuye el riesgo de transmisión heterosexual a sus contactos sexuales, acuñando el concepto de Treatment as Prevention (TasP) —tratamiento como prevención—. Ello, unido a que en agosto de 2015 se publicaron dos ensayos clínicos, START y TEMPRANO, que mostraron que tratar cuanto antes la infección por el VIH disminuía la progresión de la enfermedad, hizo que, en septiembre de 2015, ONUSIDA recomendase por primera vez el tratamiento antirretroviral a todas las personas infectadas, independientemente de la cifra de linfocitos CD4. En octubre del 2015, la Sociedad Europea de SIDA (EACS) recomienda el tratamiento antirretroviral a todas las personas infectadas, independientemente de la cifra de linfocitos CD4, algo que las guías españolas de GeSIDA recomendaban ya en enero del 2015.

El reto de haber transformado el VIH en una enfermedad crónica es conseguir que millones de personas en todo el mundo accedan a la prueba, sean diagnosticadas precozmente, tratadas inmediatamente y que este trata-

miento se mantenga de por vida con la suficiente adherencia como para disminuir la carga viral del VIH y evitar la transmisión de nuevos casos. Por ello, la implantación de la estrategia “*test and treat*” (haz la prueba y trata) sea el camino hacia el fin.

En España, la “Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz del VIH en el ámbito sanitario” recomienda desde el año 2014 realizar la prueba del VIH de manera voluntaria a todas las personas que acudan a su médico de familia y se les vaya a sacar sangre para cualquier otro motivo, así como la realización de la prueba de manera más frecuente, una vez al año, a las personas que tienen prácticas sexuales de riesgo. Si diagnosticamos a todas las personas infectadas en España y a todas les iniciamos tratamiento antirretroviral y conseguimos que supriman la replicación del virus en la sangre, estaremos en el camino hacia la erradicación de la infección.

## CONSIDERACIONES FINALES SOBRE LA IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN

Las autoras de este libro creen que es posible acabar con la epidemia del VIH si se ponen en marcha las intervenciones que la ciencia ha mostrado como efectivas. Podemos prevenir utilizando muchas y diversas alternativas que incluyen la educación para la salud, la promoción de la sexualidad responsable, la utilización de métodos barrera y de medicación para PreP, el diagnóstico precoz del VIH y el inicio de tratamiento antirretroviral para todas las personas infectadas, independientemente de su situación económica y social. Todo ello puede hacerse con el compromiso político y social que ha caracterizado la lucha contra el VIH desde los años ochenta.

## BIBLIOGRAFÍA

- ALCAMÍ PRETEJO, J. (2017): "La investigación sobre el VIH/SIDA: ¿Una excepción a la regla?". *RIECS*, 2 (1). ISSN: 2530-2787. Disponible en: <https://riecs.es/index.php/riecs/article/download/26/40>
- ALEJOS, B.; HERNANDO, V.; IRIBARREN, J.; GONZÁLEZ-GARCÍA, J.; HERNANDO, A.; SANTOS, J.; ASENSI, V.; GÓMEZ-BERROCAL, A.; DEL AMO, J.; JARRIN, I. (2016): "Overall and cause-specific excess mortality in HIV-positive persons compared with the general population: Role of HCV coinfection". *Medicine (Baltimore)*, 95 (36). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27603368>
- ÁLVAREZ-DEL ARCO, D.; FAKOYA, I.; THOMADAKIS, C.; PANTAZIS, N.; TOULOUMI, G.; GENNOTTE, A. F.; ZUURE, F.; BARROS, H.; STAEHELIN, C.; GÖPEL, S.; BOESECKE, C.; PRESTILEO, T.; VOLNY-ANNE, A.; BURNS, F.; y DEL AMO, J. (2017). "High levels of post-migration HIV acquisition within nine European countries". *AIDS*, doi: 10.1097/QAD.0000000000001571.
- ATTIA, S.; EGGER, M.; MÜLLER, M.; ZWAHLEN, M. y LOW, N. (2009): "Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis". *AIDS*, 23 (11), pp. 1397-1404.
- AUTRAN, B. (2015): "Toward a cure for HIV- Seeking effective therapeutic vaccine strategies". *European Journal of Immunology*, 45 (12), pp. 3215-3221.
- BOWERS, N. L.; HELTON, E. S.; HUIJBREGTS, R. P.; GOEFFERT, P. A.; HEATH, S. L. y HEL, Z. (2014): "Immune suppression by neutrophils in HIV-1 infection: role of PD-L1/PD-1 pathway". *PLoS Pathogens*, 10 (3): e1003993.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (2014): *Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations*, junio, 27.
- CHU, C.; y SELWYN, P. A. (2011): "Complications of HIV infection: a systems-based approach". *American Family Physician*, 83 (4), pp. 395-406.
- COFFIN, J. M.; HUGHES, S. H.; VARMUS, H. E. (eds.) (1997): "Retroviruses", Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York.
- COIRAS, M.; AMBROSIONI, J.; CERVANTES, F.; MIRÓ, J. M. y ALCAMÍ, J. (2017): "Tyrosine kinase inhibitors: potential use and safety considerations in HIV-1 infection". *Expert Opinion on Drug Safety*, 16 (5), pp. 547-559.
- DE LA FUENTE, L.; BRUGAL, M. T.; DOMINGO-SALVANY, A.; BRAVO, M. J.; NEIRA-LEÓN, M. y BARRIO, G. (2006): "Más de treinta años de drogas ilegales en España: una amarga historia con algunos consejos para el futuro". *Revista Española de Salud Pública*; 80 (5), pp. 505-520.
- DE LACERDA, A. P. (2006): "El cine como documento histórico: El SIDA en 25 años de cine". *Revista de Medicina y Cine*, 2 (3) [citado el 24/07/2017]. Disponible en: <http://revistamedicinacine.usal.es/index.php/es/vol2/num3/176>
- DIEZ, M.; BLEDA, M. J.; VARELA, J. R.; ORDONANA, J.; AZPIRI, M. A.; VALL, M.; SANTOS, C.; VILORIA, L.; DE ARMAS, C.; ÚRENA, J. M.; TRULLEN, J.; PUEYO, I.; MARTÍNEZ, B.; PUERTA, T.; VERA, M.; SANZ, I.; JUNQUERA, M. L.; LANDA, M. C.; MARTÍNEZ, E.; CAMARA, M. M.; BELDA, J.; BRU, F. J. y DIAZ, A. (2014): "Trends in HIV testing, prevalence among first-time testers, and incidence in most-at-risk populations in Spain: the EPI-VIH Study, 2000 to 2009". *Eurosurveillance*, 19, 47, 20971.
- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO (2003): "Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales". NIPO: 605-05-034-7.
- FARIA, N. R.; RAMBAUT, A.; SUCHARD, M. A.; BAELE, G.; BEDFORD, T.; WARD, M. J.;

- TATEM, A. J.; SOUSA, J. D.; ARINAMINPATHY, N.; PÉPIN, J.; POSADA, D.; PEETERS, M.; PYBUS, O. G. y LEMEY, P. (2014): "HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations", *Science*, oct., 3; 346 (6205), pp. 56-61.
- GATELL, J. M. (2013): *Guía práctica del sida*, Editorial Antares.
- GRANICH, R.; WILLIAMS, B.; MONTANER, J.; ZUNIGA, J. M. (2017): "90-90-90 and ending AIDS: necessary and feasible". *The Lancet*, 390, 10092, pp. 341-343.
- GRUPO DE ESTUDIO DEL SIDA (2017): *Plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf>
- HENRICH, T. J.; HANHAUSER, E.; MARTY, F. M.; SIRIGNANO, M. N.; KEATING, S.; LEE, T. H.; ROBLES, Y. P.; DAVIS, B. T.; LI, J. Z.; HEISEY, A.; HILL, A. L.; BUSCH, M. P.; ARMAND, P.; SOIFFER, R. J.; ALTFELD, M. y KURITZKES, D. R. (2014): "Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases". *Annals of Internal Medicine*, 161 (5), pp. 319-327.
- HO, D. D.; NEUMANN, A. U.; PERELSON, A. S.; CHEN, W.; LEONARD, J. M. y MARKOWITZ, M. (1995): "Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection". *Nature*, 373(6510), pp. 123-126.
- HÜTTER, G.; NOWAK, D.; MOSSNER, M.; GANEPOLA, S.; MÜSSIG, A.; ALLERS, K.; SCHNEIDER, T.; HOFMANN, J.; KÜCHERER, C.; BLAU, O.; BLAU, I. W.; HOFMANN, W. K. y THIEL, E. (2009): "Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation". *New England Journal of Medicine*, 360 (7), pp. 692-698.
- JANEWAY, C. A. JR.; TRAVERS, P.; WALPOT, M. et al. (2001): *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* (5th ed.), Garland Science, Nueva York.
- KANDATHIL, A. J. et al. (2015): "Liver macrophages and HIV-1 persistence", *CROI*, Seattle.
- KANDATHIL, A. J.; SUGAWARA, S.; y BALAGOPAL, A. (2016): "Are T cells the only HIV-1 reservoir?". *Retrovirology*, 13 (86). doi: 10.1186/s12977-016-0323-4.
- KOPPENSTEINER, H.; BRACK-WERNER, R.; y SCHINDLER, M. (2012): "Macrophages and their relevance in Human Immunodeficiency Virus Type I infection". *Retrovirology*, 9 (82).
- LÓPEZ-HUERTAS, M. R.; MATEOS, E.; SÁNCHEZ DEL COJO, M.; GÓMEZ-ESQUER, F.; DÍAZ-GIL, G.; RODRIGUEZ-MORA, S.; LÓPEZ, J. A.; CALVO, E.; LÓPEZ-CAMPOS, G.; ALCAMI, J. y COIRAS, M. (2013): "The presence of HIV-1 Tat protein second exon delays fas protein-mediated apoptosis in CD4+ T lymphocytes: a potential mechanism for persistent viral production". *Journal of Biological Chemistry*, 288 (11), pp. 7626-7644.
- MARKS, G.; CREPAZ, N. y JANSSEN, R. S. (2006): "Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA". *AIDS*, 20, 10, pp. 1447-1450.
- MARTIN, A. R. y SILICIANO, R. F. (2016): "Progress Toward HIV Eradication: Case Reports, Current Efforts, and the Challenges Associated with Cure". *Annual Review of Medicine*, 67, pp. 215-228.
- MCCORMACK, S.; DUNN, D.T.; DESAI, M. et al. (2016): "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". *The Lancet*, 387 (10013), pp. 53-60.
- McMICHAEL, A. J.; BORROW, P.; TOMARAS, G. D.; GOONETILLEKE, N. y HAYNES, B.F. (2010): "The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development". *Nature Reviews Immunology*, 10 (1), pp. 11-23.
- MELKOVA, Z.; SHANKARAN, P.; MADLENAKOVA, M. y BODOR, J. (2017): "Current views on HIV-1 latency, persistence, and cure". *Folia Microbiologica*, 62 (1), pp. 73-87.
- MEYERHANS, A.; CHEYNIER, R.; ALBERT, J.; SETH, M.; KWOK, S.; SNINSKY, J.; MORFELDT-MANSON, L.; ASJÓ, B.; WAIN-HOBSON, S. (1989): "Temporal fluctuations in HIV quasipieces in vivo are not reflected by sequential HIV isolations". *Cell*, 58 (5), pp. 901-910.
- MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD (2014): "Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz de VIH en el ámbito sanitario". Disponible en: [http://www.mssi.gov.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA\\_DX\\_VIH.pdf](http://www.mssi.gov.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DX_VIH.pdf)

- MOIR, S. y FAUCI, A. S. (2009): "B cells in HIV infection and disease". *Nature Reviews Immunology*, 9 (4), pp. 235-245.
- MOLINA, J. M.; CAPITANT, C.; SPIRE, B.; PIALOUX, G.; COTTE, L.; CHARREAU, I. *et al.* (2015): "On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection". *New England Journal of Medicine*, 373, pp. 2237-2246.
- MORENO, S.; ANTELA, A.; GARCÍA, F.; DEL AMO, J.; BOIX, V.; COLL, P.; FORTUNY, C.; SIRVENT, J. L. G.; GUTIÉRREZ, F.; IRIBARREN, J. A.; LLIBRE, J. M.; QUIRÓS, J. C. L. B.; LOSA, J. E.; LOZANO, A.; MEULBROEK, M.; OLALLA, J.; PUJOL, F.; PULIDO, F.; CRESPO CASAL, M.; GARCÍA, J. G.; ALDEGUER, J. L.; MOLINA, J. A. P.; PODZAMCZER PALTER, D.; ROMÁN, A. R. (2016): "Executive summary: Pre-exposure prophylaxis for prevention of HIV infection in adults in Spain". *Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica*, 35(6), pp. 377-388. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28236498>
- ONUSIDA (2015): "Estrategia ONUSIDA 2016-2021. Acción acelerada para acabar con el sida". Disponible en: [www.unaids.org/es](http://www.unaids.org/es)
- PALELLA, F. J. JR.; DELANEY, K. M.; MOORMAN, A. C.; LOVELESS, M. O.; FUHRER, J.; SATTEN, G. A.; *et al.* (1998): "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators". *New England Journal of Medicine*, 338, pp. 853-860.
- PERSAUD, D.; GAY, H.; ZIEMNIAK, C.; CHEN, Y. H.; PIATAK, M. JR.; CHUN, T. W.; STRAIN, M.; RICHMAN, D. y LUZURIAGA, K. (2013): "Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant". *New England Journal of Medicine*, 369(19), pp. 1828-1835.
- PLANTIER, J. C.; LEOZ, M.; DICKERSON, J. E. *et al.* (2009): "A new human immunodeficiency virus derived from gorillas". *Nature Medicine*.
- U. S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION (2016): "Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection". Disponible en: <https://www.fda.gov/forpatients/illness/hiv/hiv/treatment/ucmi18915.htm>
- UNAIDS (2017). *UNAIDS Data 2017*. Disponible en: <http://www.unaids.org/es>
- WILSON, D.; y HALPERIN, D. (2008): "Know your epidemic, know your response: a useful approach, if we get it right". *The Lancet*, 372, 9637, pp. 423-426.
- WONG, J. K.; y YUKL, S. A. (2016): "Tissue reservoirs of HIV". *Current Opinion in HIV and AIDS*, 11 (4), pp. 362-370.



## INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Es el principal Organismo Público de Investigación de nuestro país en el ámbito de ciencias de la salud.

Sus principales funciones son el fomento y desarrollo de una investigación de excelencia y altamente competitiva, tanto a través de su papel como agencia de financiación de la investigación como por medio de la investigación que realizan sus propios centros, y la prestación de servicios de referencia de soporte al Sistema Nacional de Salud y al conjunto de la sociedad.

Con una trayectoria de treinta años de investigación en ciencias de la salud y prestación de servicios de referencia, es además el organismo gestor de la Acción Estratégica en Salud en el marco del Plan Estatal de I+D+i.

