

XXIII

Jornadas de Formación
ViiV para ONG

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Alicante, 2 y 3 de abril de 2019





Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViV para ONG

Índice

01 PÁG. 04

INTRODUCCIÓN

02 PÁG. 06

CONVERSANDO CON TIMOTHY BROWN,
EL PACIENTE DE BERLÍN

03 PÁG. 15

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH:
LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

04 PÁG. 37

CONVERSANDO CON BEATRIZ MOTHE, INVESTIGADORA DE IRSICAIXA:
LA CURACIÓN DEL VIH, ¿TAN CERCA, TAN LEJOS...?

05 PÁG. 47

MÁS ALLÁ DE LA SUPRESIÓN VIRAL: EL CUARTO 90 Y CÓMO MEDIRLO

06 PÁG. 63

DESARROLLO DE PROYECTOS DE CALIDAD DE VIDA PARA LAS PERSONAS CON EL VIH

07 PÁG. 68

WORLD CAFÉ: CONCLUSIONES DE LOS GRUPOS DE TRABAJO

08 PÁG. 76

¿QUÉ ASPECTOS DEBERÍAN TENERSE EN CUENTA DE FORMA PRIORITARIA
PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE LAS PERSONAS CON EL VIH?

09 PÁG. 83

GLOSARIO DE TÉRMINOS SOBRE LA CURACIÓN DEL VIH

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

INTRODUCCIÓN

El 2 y 3 de abril de 2019 se celebró en Alicante la XXIII edición de las Jornadas de Formación para ONG que, organizadas por el laboratorio ViiV Healthcare, reunió a 37 organizaciones comunitarias bajo el lema 'Horizonte del VIH: curación y cuarto 90'.

Las jornadas precedieron al XIX Congreso Nacional sobre el Sida e ITS de la Sociedad Española Interdisciplinar del SIDA (SEISIDA), que se celebró en la misma ciudad. Esta nueva edición de las Jornadas para ONG fue inaugurada por Ricardo Moreno, Director General de ViiV Healthcare España y Portugal.

En el transcurso de la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI 2019), celebrada recientemente en la ciudad de Seattle (EE UU), se hizo público el que podría ser el segundo caso de curación del VIH, el denominado 'paciente de Londres'. Esta persona fue sometida a una intervención similar a la del primer caso documentado de curación, el de Timothy Brown, conocido también como 'el paciente de Berlín', que estuvo presente en las jornadas para compartir su experiencia y conversar con las personas asistentes.

A pesar de que las intervenciones médicas a las que fueron sometidas estas personas entrañan un riesgo muy elevado y de ningún modo se podrían aplicar de forma generalizada a las personas con el VIH en general, la noticia de la CROI (así como otro posible caso de curación en el llamado 'paciente de Düsseldorf') ha contribuido a aumentar el interés –por otro lado, siempre presente– en torno a la curación del VIH.

Precisamente en las Jornadas, la doctora Beatriz Mothe realizó un repaso del estado actual de las distintas estrategias de curación que se están ensayando en el mundo, incluyendo las vacunas terapéuticas en las que trabaja como investigadora del Instituto de Investigación del Sida, IrsiCaixa. Estas estrategias aún se encuentran en fases muy incipientes y se especula que lo más probable es que sea necesario combinar más de un enfoque para lograr erradicar el virus del organismo (cura esterilizante), o al menos controlarlo sin necesidad de tomar medicación antirretroviral (cura funcional).

El segundo gran tema que se abordó en las Jornadas fue la calidad de vida de las personas con el VIH, ya que –si bien la cura del VIH sigue siendo un objetivo primordial en la lucha contra la infección– no hay que olvidar que, mientras llega, también existen otras necesidades clave relacionadas con la mejora de la calidad de vida y el bienestar de las personas que viven con el VIH.

INTRODUCCIÓN

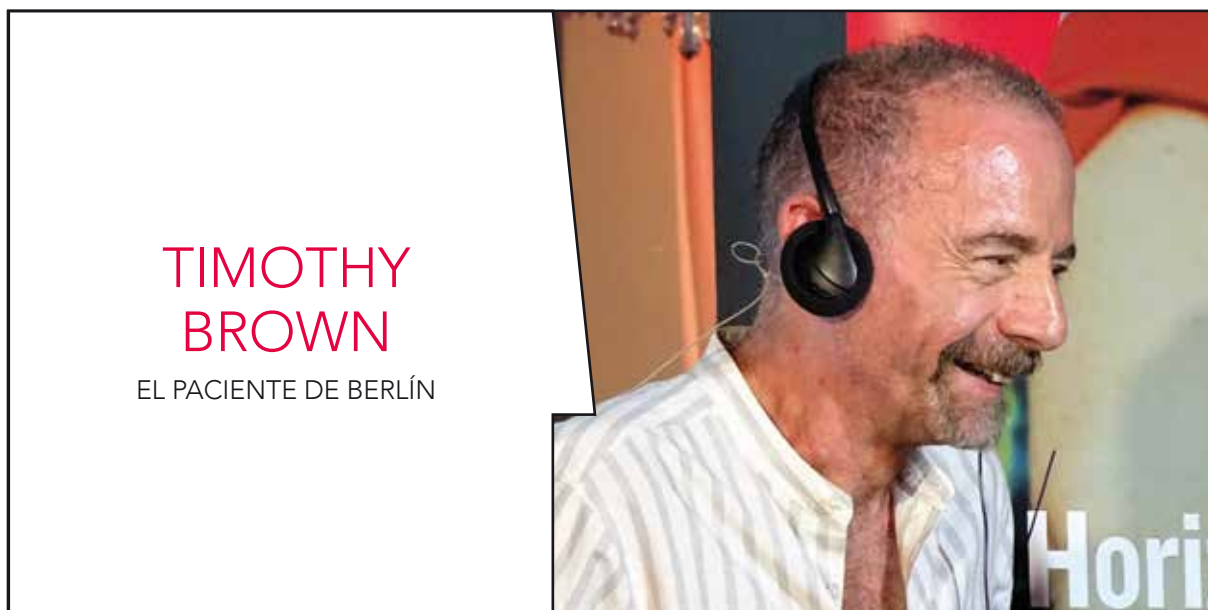
En este sentido se habló del 'cuarto 90', que se debe añadir a los objetivos 90-90-90 fijados por ONUSIDA para poner fin al VIH como una amenaza para la salud global para el año 2030. El 'cuarto 90' debería asegurar que el 90% de estas personas tratadas y con carga viral indetectable disfruten de una buena calidad de vida relacionada con la salud y sin discriminación.

El doctor Jeffrey Lazarus, del ISGlobal de Barcelona, que ha sido el primer investigador en acuñar el término 'cuarto 90', compartió con las ONG su visión al respecto y realizó una propuesta de indicadores para medir su cumplimiento.

La XXIII edición de estas Jornadas concluyó con la realización de un taller que llevaba por título 'Desarrollo de proyectos de calidad de vida 360 para los colectivos más vulnerables a la infección por el VIH', en el que, siguiendo la metodología World Café, los representantes de las distintas entidades se dividieron en grupos de trabajo con el fin de realizar, con una aproximación colaborativa, proyectos e intervenciones específicas enfocados en la mejora de la calidad de vida de diferentes colectivos afectados por el VIH.

Este documento es el informe de las Jornadas y en él se ofrece un resumen de las cuatro ponencias y de las conclusiones del taller. La edición de este informe ha sido realizada por el Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt-VIH). Para mayor claridad, se han incluido las referencias bibliográficas de los estudios, informes y otras publicaciones citados en las ponencias.

CONVERSANDO CON TIMOTHY BROWN, EL PACIENTE DE BERLÍN



DIEGO GARCÍA

ADHARA/SEVILLA CHECKPOINT

Diego García (DG): Hasta hace poco, el de Timothy Brown era el único caso de curación del VIH, pero parece que hay nuevos casos de personas que también han logrado controlar la infección, o curarla, lo que ha hecho que el tema de la curación vuelva a estar en la palestra. Timothy, ¿hay algo que quieras decirnos como presentación o empezamos directamente con las preguntas?

Timothy Brown (TB): Asistí a principios de marzo a la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI), donde se anunció que había un segundo paciente que se había curado del VIH. Esta persona lleva 18 meses sin medicación, lo cual es bastante tiempo, pero el médico que le realizó el trasplante de células madre afirmó que todavía no le había hecho ninguna biopsia. Espero que este nuevo caso del paciente de Londres pueda ser el principio de una lista

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

CONVERSANDO CON TIMOTHY BROWN,
EL PACIENTE DE BERLÍN

mucho más larga, lo que hace que me sienta muy contento.

DG: ¿Has tenido la oportunidad de conocer a esta segunda persona o tienes algún tipo de contacto con ella?

TB: Me han dicho que esta persona, al menos por el momento, prefiere no revelar su identidad. Entiendo esta decisión porque yo tampoco quise hacer pública mi identidad al principio. De hecho, incluso ahora a veces siento un cierto deseo de volver al anonimato, porque se trata de una sensación que puede llegar a saturar. Al principio, tras la intervención, ni siquiera me podía mover, estaba en muy mala forma física y preferí no darme a conocer. Poco a poco, conseguí ser capaz de caminar y de recuperarme, pero me llevó bastante tiempo. Es decir, al principio yo también me tomé tiempo para revelar mi identidad y decir que yo era 'el paciente de Berlín'. Sin embargo, al final decidí que quería darme a conocer públicamente y, a raíz de ello, me convertí en la cara visible de la cura del VIH.

DG: ¿Hasta qué punto el convertirte en una persona pública ha afectado a tu vida privada?

TB: La verdad es que al principio me quedé un poco petrificado, ya que me asustaba hablar delante de la gente, era algo que me imponía mucho. Recuerdo que fui a una charla de pequeñas dimensiones en San Francisco (EE UU) que versaba sobre la cura del VIH y una de las personas de la organización me comentó que iba a participar en una sesión de preguntas y respuestas. Antes

de ello informé al público de que yo estaba allí y la verdad es que me puse rojo, me asusté muchísimo por estar allí. Afortunadamente, ahora mismo lo he superado, pero lo cierto es que me ha costado un poco, aunque ya he llegado al punto en el que puedo dar mis charlas sin leerlas.

DG: Vamos a repasar un poco tu historia, que más o menos conocemos todos porque la hemos leído, pero quizá podamos profundizar un poco y puedas compartir con nosotros algún detalle de ti. Por ejemplo, antes de tu diagnóstico, ¿tenías algún tipo de relación con el mundo del activismo o la comunidad del VIH?

TB: Cuando decidí irme a Europa llegué primero a Barcelona y después me fui a Berlín. Sin embargo, antes de esto había colaborado con un grupo de Seattle (EE UU) y después con otra organización de Nueva York, que estaba relacionada también con el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE UU (CDC, en sus siglas en inglés). Esta organización reclamaba el acceso precoz a nuevas medicaciones para las personas con el VIH ya que, lamentablemente, en aquel momento tan solo se disponía de un fármaco. También hice un par de colaboraciones con la organización Activism in Seattle, que trabajaba con otras organizaciones y grupos de presión de EE UU.

DG: Aunque muchos de nosotros hemos estado en contacto con el tema del VIH antes de recibir el diagnóstico, cuando al fin lo recibes, no deja de ser impactante. ¿Te sucedió a ti lo mismo? Es decir, ¿cómo recibiste tú el diagnóstico?

CONVERSANDO CON TIMOTHY BROWN,
EL PACIENTE DE BERLÍN

TB: Yo soy gay y digamos que pensaba que por el hecho de serlo tenía que infectarme por el VIH tarde o temprano. Entonces era lo que sentía. Digamos que estaba mentalmente preparado para ello. Cuando llegó el diagnóstico, el médico, que era de un centro de Berlín, me dijo que había tenido el VIH durante más tiempo del que yo pensaba, ya que tenía niveles anormalmente altos de diferentes marcadores. Por tanto, me sugirió que empezara a tomar la medicación de forma inmediata o, de lo contrario, podría tener problemas de salud.

DG: ¿Cómo te enteraste de tu diagnóstico de leucemia?

TB: Me tengo que remontar al año 1995, que fue cuando se me diagnosticó el VIH. Un año después empecé a tomar un tratamiento combinado que incluía los inhibidores de la proteasa, cuando se comercializaron en Alemania. En EE UU salieron el año 1995, pero tardaron un año más o menos en salir en Europa. La combinación no me sentó bien por los efectos secundarios y tuvieron que cambiarme algún fármaco de la pauta. Mi médico me dijo que mis niveles de células T CD4 estaban bajando, es decir, que algo no estaba funcionando. Yo admití que había dejado de tomar uno de los fármacos de la pauta y me dijo que no podía dejar de tomar la medicación sin más. En aquel momento cambié a un medicamento diferente y la verdad es que me fue bastante bien con él, hasta más o menos 2006, cuando viajé a EE UU. Entonces no me encontraba bien, aunque yo lo atribuí al *jet lag*. Cuando regresé a Berlín, un día me encontré algo mal, así

que llamé a mi novio y le dije que estaba enfermo y que pidiera cita con el médico. Él llamó al médico, pero no consiguió concertarme una cita, así que llamó a su especialista del VIH y este le dijo que fuera al día siguiente. Así lo hice y me realizó un análisis de sangre que reflejó que tenía muy pocos glóbulos rojos, es decir, tenía anemia.

A raíz de ello, me hicieron transfusiones de glóbulos rojos durante más o menos una semana y luego me derivaron al oncólogo. Este especialista me hizo una biopsia de la médula ósea que reveló que tenía leucemia mieloide aguda. Esto fue un golpe tremendo para mí; después del VIH, significaba la segunda sentencia de muerte que recibía. En aquel momento no sabía si iba a poder lidiar con ello, era un *shock* importante. El novio que tenía entonces no dejaba de llorar... Pero me dije que tenía que afrontar todo eso y pregunté qué tenía que hacer. Finalmente, mi médico consiguió que fuese atendido por el hematólogo Gero Hütter.

Durante todo el tiempo que permanecí en el hospital estaba en el ordenador, buscando en Google de forma constante. Quería saber en primer lugar por qué tenía leucemia. Me pregunté si se debía a que había vivido en el estado de Washington, en EE UU, un lugar donde existen muchos residuos nucleares, ya que las primeras bombas que se lanzaron sobre Hiroshima y Nagasaki se produjeron allí, y había escuchado que el agua subterránea podría estar contaminada por estos residuos nucleares, así como la carne, el pasto, etc. Cuando hablé de esto con el doctor Hütter, me respondió que

CONVERSANDO CON TIMOTHY BROWN,
EL PACIENTE DE BERLÍN

podría no haber ninguna causa evidente para mi cáncer, que podría tratarse de simple azar.

DG: Has dicho que recibiste dos sentencias de muerte, la del VIH y la de la leucemia. Si fueran comparables, que no sé si lo son, ¿cuál fue la más impactante para ti?

TB: Tal y como comenté antes, al ser gay y existir tantos casos de VIH en la comunidad gay, pues más o menos podía pensar que en algún momento podía tocarme a mí. Por el contrario, lo de la leucemia fue algo que no me esperaba, yo creía que era algo que tenían algunos niños pequeños, con lo que ni siquiera pensaba que yo pudiera verme afectado por ella, así que eso me impactó mucho.

DG: ¿Cómo fue el proceso del trasplante de médula? ¿Eras consciente de que te iban a trasplantar células madre de un donante con una mutación genética que te podía hacer resistente al VIH? ¿Te informaron de ello?

TB: Sí, se me informó de ese detalle. El doctor Hütter me dijo que quería tomar una muestra de mi sangre y enviarla al comité de trasplantes de médula ósea de Alemania para ver si existía algún posible donante. Resultó que había 267 donantes posibles, lo que supone un número extremadamente elevado. De hecho, hay personas que no encuentran ningún posible donante. En ese sentido, la verdad es que tuve mucha suerte. Por ejemplo, conocí a una persona que estaba en la misma situación que yo, pero él no había encontrado un donante y había

recibido una donación de su propia madre, ya que no podían encontrar ningún donante. Lamentablemente esta persona falleció. Eso fue algo que me asustó mucho, porque yo me encontraba en la misma circunstancia, así que sentí muchísimo su fallecimiento. Sabía que me podía suceder lo mismo.

Como digo, en mi caso, encontraron 267 posibles donantes, con lo cual el doctor Hütter me habló de una mutación genética, denominada delta 32, que hace que el correceptor CCR5, que utiliza el VIH para entrar en la célula, sea no funcional. El doctor me habló de buscar donantes compatibles que pudiesen tener esta mutación genética. Recuerdo que salí a fumar (yo fumaba mucho por aquel entonces) y llamé a mi jefa y se lo conté y me dijo: '¡Ah, extraordinario! Te vas a poder curar del VIH y de la leucemia al mismo tiempo, es increíble'. La verdad es que yo no me lo creía. Era algo que no sabía si era posible, es decir, que me pudiera curar de las dos cosas. Como te comento, estaban buscando un donante y encontraron diferentes donantes alemanes, entre los cuales comprobaron que había un posible donante que tenía una mutación en este gen por parte de ambos padres, lo que podría ayudarme con mi problema.

No obstante, tras consultarlo con amigos y con la familia, visité a un médico especializado en este tipo de trasplantes y llegué a la conclusión de que, en primera instancia, iba a decir que no al trasplante. Yo pensaba que, a lo mejor, tendría que ir a quimioterapia, pero que, si fallaba la quimioterapia, a lo mejor con este trasplante se podía curar

CONVERSANDO CON TIMOTHY BROWN,
EL PACIENTE DE BERLÍN

mi enfermedad. En septiembre de 2006 mi leucemia estaba en remisión, pero en diciembre volvió a manifestarse. Me sometí a otra biopsia de médula ósea y se vio que la leucemia no estaba remitiendo. Entonces, me convencí de que necesitaba este trasplante de células madre. Firmé un formulario y pedí conocer al donante, dado que, lógicamente, después de 2 años, las dos partes podían solicitar conocer a la otra persona. En algún momento yo creía que a esta persona también le gustaría conocerme. No sabía si él era consciente de que iba a cambiar la historia.

DG: En ese momento en que tu vida corre peligro por la leucemia y que, en cambio, el VIH estaba controlado por la medicación antirretroviral, la urgencia para ti era curarte de la leucemia y es posible que la posibilidad de curarse del VIH quedara un poco en segundo plano, ¿es así?

TB: Exacto, ese era el caso. Pensaba que podía seguir el tratamiento contra el VIH, que estaba funcionando bien. Entonces tenía una carga viral indetectable desde hacía 5 años, así que suponía que podía pasar el resto de mi vida así, con una expectativa de vida normal.

DG: Al relatar tu caso, o ahora que aparecen nuevos casos de otras posibles curaciones del VIH, se ve que habéis pasado por un proceso difícil y doloroso, porque una leucemia es una enfermedad muy grave que puede poner en riesgo tu vida. Sin embargo, hay personas que ven estos casos y piensan: '¿Si ellos han podido, por qué yo no puedo curarme?'. Incluso en algunos casos esto genera un sentimiento de frustración. Pien-

san que su carga viral es indetectable, que la medicación es sencilla de tomar, pero que no están curadas. ¿Qué podrías decir a estas personas con el VIH, que, de alguna manera, ven esta estrategia de curación como la respuesta definitiva?

TB: Lo que he pasado no se lo deseo ni a mi peor enemigo. En mi caso, básicamente, el objetivo del trasplante era conseguir que mi sistema inmunitario volviera a funcionar. Entonces no tenía claro que fuera a tener éxito. Incluso tuve que estar en una 'burbuja' porque no tenía sistema inmunitario y no me podía arriesgar a ponerme enfermo. De hecho, tuve una infección séptica durante una de las sesiones de quimio y me asustaba muchísimo seguir sometiéndome a tratamientos de quimioterapia precisamente por esta infección. El índice de supervivencia del trasplante de células madre es del 50% más o menos. Yo lo sabía, sabía que podía fallecer y que había un 50% de posibilidades de que sucediera. Por eso estoy muy contento de estar donde estoy ahora mismo y estoy muy satisfecho de haber hecho lo que hice, aunque lógicamente hay algunas cosas que cambiaría.

Además, necesité dos trasplantes de células madre porque la leucemia volvió a manifestarse a pesar de que el VIH estaba en remisión después del primer trasplante. También perdí la memoria por completo, incluso empecé a balbucear. Pasé una época bastante complicada y me asusté mucho. Entonces pensaban que posiblemente había conseguido una cura esterilizante, más allá de una cura funcional. Creían que en aquel momento no tenía ya el VIH en mi cuerpo.

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

02

CONVERSANDO CON TIMOTHY BROWN, EL PACIENTE DE BERLÍN



Me hicieron algunas biopsias más y vieron que el virus seguía sin aparecer.

DG: No ha sido un camino de rosas por lo que has pasado. Por lo tanto, no es algo como para sentirse frustrado por no curarse por esta vía.

TB: Exacto.

DG: ¿Actualmente cuál es tu estado de salud en general? Ya has dicho que no tienes rastro del VIH, ni siquiera tienes ADN proviral en ninguna célula, ¿la infección está totalmente en remisión? ¿Podrías aclarárnoslo?

TB: Hace más o menos un año me hicieron una prueba cuyo nombre no me acuerdo, que me dijeron que servía para examinar las células CD32A, pero no sabía si esto era relevante. En cualquier caso, me dijeron que habían encontrado indicios de que mi organismo no era igual que el de una persona que nunca hubiera tenido el VIH. Es decir, que era posible que pudiera haber vestigios del virus, pero nada que pudiera infectarme. Podía haber como reminiscencias, por decirlo de alguna manera, pero que no era algo que pudiera volver a reproducir la infección en mi organismo.

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación Viiv para ONG

CONVERSANDO CON TIMOTHY BROWN,
EL PACIENTE DE BERLÍN

DG: ¿Y cómo te proteges en la actualidad frente al VIH?, ¿utilizas algún método de prevención que quieras compartir con nosotros?

TB: Tengo una vida sexualmente activa. Como el VIH utiliza el correceptor CCR5 para infectar a las células CD4, eso significa que soy inmune a la mayor parte de las cepas del VIH circulantes en Europa o EE UU. No obstante, me han dicho que podría infectarme por una cepa que emplee el correceptor CXCR4 para penetrar en las células CD4. Es menos habitual, pero no es imposible que me pueda infectar, así que por esto tengo cuidado y me protejo tomando profilaxis preexposición (PrEP) frente al VIH.

DG: Aprovecho para decir que, a estas alturas, la PrEP no está disponible en nuestro país, una opción preventiva que sí está disponible en EE UU desde el año 2012. Resulta alentador oír las palabras de una persona como tú, que ha logrado curarse, que ve en la PrEP un método preventivo de elección. ¿Qué le dirías a una persona con el VIH hoy en día que no ve cercana la curación de su infección?

TB: Básicamente, la importancia de mi caso reside en que se demuestra que el VIH se puede curar y, por si todavía hubiera alguna duda, tenemos también dos posibles casos más de curación: 'el paciente de Londres' y 'el paciente de Düsseldorf', que lleva ahora mismo 2 meses libre del VIH. Creo que todos estos casos son la prueba palpable para la ciencia médica de que el VIH se puede curar. La ciencia nos enseña que, si algo ha

sucedido una vez, es posible reproducirlo. Esto significa que la cura es posible, pero recomendaría a las personas con el VIH que sigan tomando la medicación y la cura ya llegará algún día, pronto espero.

DG: En cuanto a las personas sin el VIH, ¿qué les dirías sobre esta infección y las posibilidades existentes y futuras, relacionadas con la prevención?

TB: Bueno, vivo en Palm Springs, California, y existen diferentes entidades civiles que me han pedido que vaya a hablar a jóvenes de instituto, de entre 12 y 18 años. La verdad es que me impactó lo poco que sabían del VIH, incluso en Palm Springs, donde posiblemente un 40% de la población es LGTB+. Es decir, incluso en ese entorno, muy pocas personas sabían cosas sobre el VIH y no tenían idea de que alguien se había curado. En cualquier caso, básicamente el mensaje que yo transmitiría es que existe una gama de herramientas para prevenir el VIH. Una de ellas serían los preservativos, otra herramienta sería la PrEP, como hemos dicho antes.

DG: Voy a ahondar un poco más en este tema de la PrEP, porque es un tema que considero interesante. Aprovechando que estás aquí, mucha gente te podría decir: 'Vaya, tenías el VIH y estabas tomando medicación y ahora que te has curado sigues tomando medicación, pero para no infectarte. Esto es medicalizar la prevención, es medicalizar la sexualidad'. ¿Qué les dirías a estas personas que tienen este discurso o que dicen que, habiendo preservativos, ¿para qué utilizar medicamentos? ¿Cuál es tu opinión al respecto?

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

CONVERSANDO CON TIMOTHY BROWN,
EL PACIENTE DE BERLÍN

TB: Cuando pensé en empezar a tomar la PrEP fui a una charla en Long Beach, California, y uno de los ponentes era un conocido investigador del VIH en California que vive en Los Ángeles. Me acerqué a él y le dije que estaba pensando en tomar la PrEP y le pregunté su opinión. Llegamos a la conclusión de que esa opción debería ser algo habitual para personas sin el VIH, o para aquellas que se han curado, a fin de evitar la reinfección. A nivel personal, nunca he tenido ningún médico que me haya dicho que no la necesitaba. Algunos amigos o personas cercanas sí que me han podido decir que a lo mejor no la necesito. De hecho, mi novio me ha dicho esta mañana que no creía que necesitara la PrEP, pero no voy a dejar de tomarla, no tengo intención de hacerlo. Hubo una charla sobre la cura del VIH en donde uno de los principales investigadores, que había trabajado en mi caso, me dijo que no habían encontrado en mi sangre ningún VIH que tuviera el tropismo CXCR4. Al principio, yo no entendía bien qué significaba y pensaba que no era necesario protegerme, pero me explicaron que era posible infectarme por esa variante viral. En resumen, creo que tomar la PrEP debería formar parte del protocolo para personas que se han curado del VIH.

DG: Para finalizar, de todo el camino que tú has recorrido desde 2008 hasta la actualidad, ¿qué destacarías?

TB: Fundamentalmente destacaría que he recibido muchísimo apoyo de la comunidad del VIH. Al ser seropositivo, me he sentido siempre parte de esta comunidad y, para mí, sois como mis hermanas y hermanos.

Aunque ahora mismo solo hay dos posibles pacientes que pueden integrar esta familia de personas que nos hemos curado, las personas con el VIH siguen siendo parte de mi familia, por supuesto. De hecho, mi novio lleva 30 años siendo seropositivo, que es bastante tiempo. Yo soy muy activo en la comunidad del VIH de Palm Springs y formo parte del grupo llamado Kick ASS (frase que juega con las siglas de Síndrome de Superviviente del Sida, en inglés, y que literalmente significa 'patear culos'), compuesto por un grupo de personas supervivientes del VIH y, bueno, nuestra intención es darle una 'patada en el culo' al síndrome. Me encanta ser parte de este grupo y esta comunidad. Además, Palm Springs es un lugar donde las personas van a pasar la jubilación para vivir el resto de sus vidas con tranquilidad, por lo que mucha gente que vive allí tiene el VIH. En esencia, se trata de acabar con el estigma social y para ello nos reunimos, tenemos que estar todos juntos y para eso compartimos momentos de café, momentos para tomar una pizza, podemos salir a cenar, podemos compartir helados... Hemos intentado mantener este grupo y las cosas han funcionado muy bien. La gente suele ir a este tipo de reuniones y es algo en lo que llevo implicado bastante tiempo.

También estoy implicado en 'HIV and Aging Research Project' (Proyecto de investigación en VIH y envejecimiento), un proyecto de investigación en donde se está examinando el modo en que las personas con el VIH están haciéndose mayores. Tenemos cuestionarios, grupos focales, donde trabajamos y reunimos datos sobre el envejecimiento en personas con el VIH. Por último, tal

CONVERSANDO CON TIMOTHY BROWN, EL PACIENTE DE BERLÍN

y como he dicho, también doy charlas en escuelas, institutos y demás.

DG: No sé si alguien del público quiere hacer alguna pregunta.

Pregunta: Me gustaría preguntarte cómo vivió tu familia todo tu proceso.

TB: Formo parte de una familia monoparental. Al principio no le dije a mi madre que tenía el VIH, porque en aquel momento ella acababa de recibir un diagnóstico de cáncer de mama y me pareció que ya tenía bastante con lo suyo. Cuando finalmente se lo dije, lloró muchísimo. Creo que hice lo correcto contándoselo. Cuando atravesé el proceso de la leucemia, ella se encontraba trabajando en Seattle. Mi novio entonces tenía una amiga que hablaba inglés y llamó a mi madre y le explicó lo que me estaba pasando. Le dijo que fuese a Berlín porque yo me encontraba en muy mal estado y necesitaba su apoyo. Ella hizo 7 viajes a Berlín en dos años tras mi diagnóstico de leucemia, así que la verdad es que estoy muy agradecido por todo lo que hizo.

En EE UU mucha gente no cuenta con el apoyo de su familia o simplemente es posible que no puedan permitirse este tipo de viajes. Ella pudo venir gracias a la ayuda de amigos.

Pregunta: ¿Cuál ha sido tu experiencia con el tratamiento de tu caso en la prensa generalista?

TB: Cuando revelé mi nombre y mi imagen, lo hice en un periódico alemán llamado *Die Spiegel*. Yo no quería que esto fuera algo

sensacionalista y por eso elegí un periódico serio como *Die Spiegel*. Cuando estuve en Ciudad del Cabo, en Sudáfrica, el periódico más leído del país me pidió que escribiera un artículo y lo hice. El tratamiento que recibí fue impecable. Hace poco me pidieron que escribiera un texto para otra publicación y he decidido hacerlo también, pues creo que esta publicación es seria y también considero que se ha aprendido lo suficiente como para no decir automáticamente que alguien está 'curado' del VIH sin bucear un poco en la intrahistoria. Considero que es demasiado pronto para utilizar la palabra 'curación' para los pacientes tanto de Londres como de Düsseldorf, porque no creo que se hayan hecho pruebas suficientes como para confirmar que ya se ha erradicado en su totalidad la infección. En cualquier caso, creo que sería demasiado sensacionalista decir que están curados. De hecho, algunos investigadores en relación con mi caso decían que se debería emplear el concepto 'remisión a largo plazo'.



Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViV para ONG

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

DRA. BEATRIZ MOTHE

UNIDAD DE VIH. SERVICIO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL, BADALONA (BARCELONA). INVESTIGADORA ASOCIADA EN IRSICAIXA



Existen tres grandes áreas de intervención para el control de la epidemia del VIH. La primera sería aumentar las tasas de diagnóstico, tratar al mayor número de personas diagnosticadas e iniciar el tratamiento lo antes posible. En la segunda área, se incluirían todas las estrategias de prevención del VIH, entre ellas el acceso a la profilaxis preexposición (PrEP). Y la última gran área sería la curación, que es en la que nos centraremos.

Barreras para la erradicación del VIH

¿Es posible la cura del VIH?, ¿en qué punto nos encontramos?, ¿qué es lo que falta para que esto sea una realidad? Lo primero que tenemos que plantearnos es cuáles son las barreras para la erradicación del VIH; qué es lo que hace que, después de todos estos años de investigación, aún no hayamos conseguido una cura. Hay algunos conceptos que es importante destacar al respecto.

Se sabe que cuando se interrumpe el tratamiento antirretroviral se produce un rápido repunte de la carga viral. Esto es la clara demostración de la existencia de lo que se conoce como 'reservorio viral', al que no estamos llegando con la medicación antirretroviral. En muchos artículos científicos, a estos reservorios se les llama 'ADN proviral'. Se trata de material genético del VIH que se ha insertado en las células. Hay que distinguirlo de la carga viral plasmática, que es lo que se

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViV para ONG

03

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

mide en el seguimiento del tratamiento y que es la cantidad de viriones que hay por mililitro de sangre. En este caso, lo que hacemos es medir el ARN, que es el material genético del VIH.

No obstante, una vez entra en las células, el virus emplea la transcriptasa inversa para transformar su ARN en ADN y, posteriormente, otra enzima viral, la integrasa, hace que ese ADN proviral se inserte en el ADN del núcleo celular. Ese ADN se puede medir, pero no se hace de forma rutinaria, dado que no tiene ningún valor clínico, a diferencia de la carga viral plasmática, que es la herramienta que usamos para hacer el seguimiento de los pacientes.

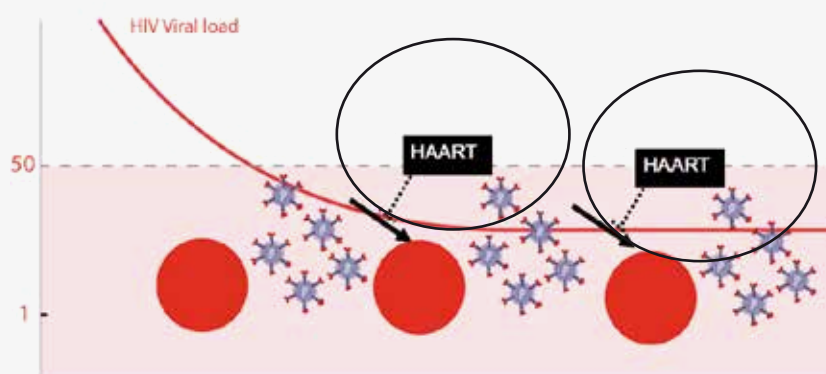
Volviendo al ADN, en muy pocos casos ese ADN proviral es indetectable, y esta medición sería una manera de determinar el reservorio viral. También cabe destacar que la carga viral plasmática puede ser indetectable según los equipos de detección que utilizamos en el ámbito clínico, pero cuando se emplean herramientas de medición más sensibles es posible detectar que siguen existiendo copias de ARN. Sin embargo,

estas herramientas tan sensibles no se usan en el seguimiento de la infección porque sabemos que, desde el punto de vista clínico, da igual tener 4 o 45 copias/mL. Mientras la carga viral esté por debajo de un cierto nivel establecido como estándar en la práctica clínica (50 copias/mL), se considera que el control de la infección es óptimo.

Pero, ¿por qué no somos capaces de eliminar el reservorio? ¿Acaso no son efectivos los tratamientos antirretrovirales? Estamos usando un cóctel antirretroviral, por ejemplo, la triple terapia, que inhibe la transcripción inversa, la integración, la producción de proteínas virales... Entonces, ¿por qué no estamos controlando ese reservorio? El motivo radica en que existe una replicación del VIH persistente, que es de donde procede ese virus que rebota cuando dejamos el tratamiento. Este virus se encuentra en reservorios anatómicos a los cuales no llega el tratamiento y serían esos reservorios celulares que contienen ADN proviral.

En la siguiente imagen (véase **Figura 1**) se muestra un esquema general que explica que, a pesar de que tengamos una carga

Figura 1



Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViV para ONG

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

viral indetectable, sigue existiendo una replicación constante del VIH que el tratamiento no consigue eliminar. De hecho, en esta última edición de la CROI se presentaron estudios que han descrito mecanismos y características específicos de estas células que explican cómo se produce esta replicación residual constante.

En los congresos de los últimos años se viene hablando mucho de la intervención en tejidos. Esto supone ir a los ganglios y analizarlos en detalle para ver dónde se esconde el virus. Antes no se podía hacer, pero en la actualidad disponemos de técnicas que nos permiten biopsiar un ganglio, dividirlo y ver partículas virales en su interior.

Es importante conocer que los antirretrovirales no penetran igual en las diferentes zonas de los ganglios. Por tanto, un antirretroviral que puede ser muy bueno para inhibir la replicación viral en plasma, puede no ser tan eficaz en los tejidos, o que esa combinación antirretroviral triple que se está tomando solo tenga un fármaco que penetre bien en la zona germinal del ganglio, mientras que en la periferia penetra otro fármaco, etc. Se han llevado a cabo muchos estudios para ver si la farmacocinética de las diferentes familias de fármacos en las distintas partes de los ganglios puede tener algún impacto en esta replicación residual.

En cuanto a los reservorios anatómicos, que es donde podemos encontrar ese ADN integrado, se incluirían prácticamente todos los tejidos, así como algunas de las células más importantes como células dendríticas, macrófagos, astrocitos... Para que nos hagamos una idea, los macrófagos son unas de las células principales del tejido nervioso

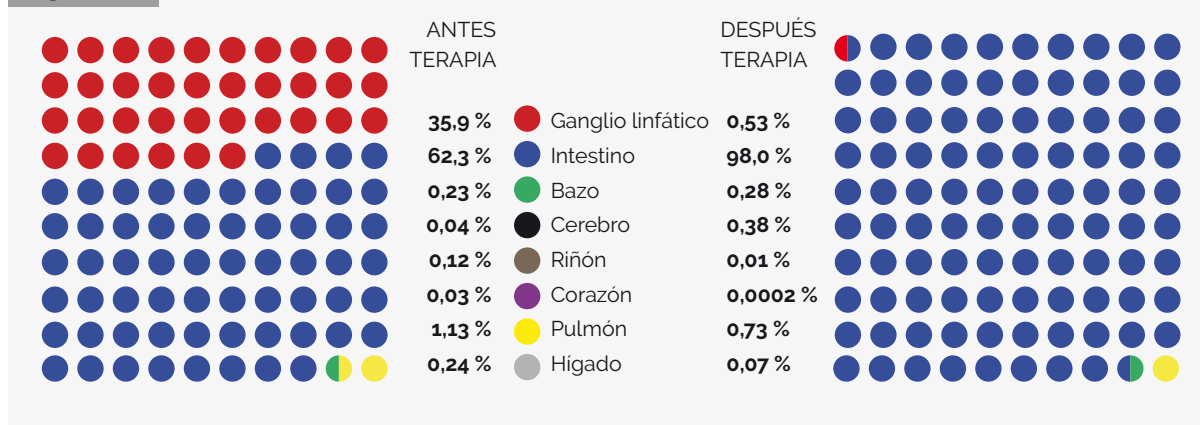
central, lo que significa que muchas células del tejido nervioso central van a tener virus integrado y esto, unido a que este tejido es una de las zonas anatómicas donde es más difícil la penetración de los fármacos, podría explicar también parte del deterioro cognitivo o de las consecuencias que puede tener el VIH sobre el sistema nervioso central si no lo tenemos bien controlado.

Los reservorios anatómicos incluirían los ganglios, el aparato reproductor, el tejido linfático asociado al tracto intestinal (GALT, por sus siglas en inglés) –que representa el principal tejido linfoide–, el cerebro... La siguiente imagen (véase **Figura 2**) procede de un artículo bastante reciente¹, en que los investigadores realizaron biopsias en animales que fueron analizadas para ver si se podía detectar el VIH en células de los ganglios linfáticos, intestino, bazo, cerebro, riñón, corazón, pulmón e hígado antes y después de empezar el tratamiento antirretroviral. Se vio que el porcentaje de células infectadas era mayor en ganglios linfáticos e intestino y, a mucha distancia, en pulmón. Sin embargo, tras el inicio del tratamiento, se consigue eliminar la mayor parte de las células infectadas en los ganglios, pero en cambio las del intestino apenas se ve afectadas. Esto refleja que el tratamiento elimina mejor el virus en unos tejidos que en otros, debido al grado de penetración de los fármacos en esos tejidos y del nivel de replicación residual que persiste en los mismos. Estos estudios nos están ayudando mucho a entender qué es lo que está pasando en los reservorios, cómo se establecen y cómo los podemos atacar para conseguir la curación del VIH.

¹ Estes JD, et al. Defining total-body AIDS-virus burden with implications for curative strategies. *Nature Medicine* (2017). doi:10.1038/nm.4411

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

Figura 2



Otro concepto importante es la latencia, que es el principal mecanismo del establecimiento del reservorio del VIH. Los CD4 son células de la familia de los linfocitos (glóbulos blancos), que constituyen las principales células diana del VIH. En el momento en que esta célula se infecta, se activa. Cuando está activa pasa a ser visible por el sistema inmunitario. Nuestro sistema inmunitario va a ser capaz de verla y eliminarla. Cuando está activa es cuando tiene lugar todo el ciclo de replicación del virus hasta producir finalmente nuevos viriones. Cada célula infectada genera millones de estos viriones o copias del VIH. En el momento en que esta célula empieza a producir una cantidad masiva de viriones, deja de ser funcional. De ahí, la inmunosupresión progresiva que se produce en pacientes con el VIH. El sistema inmunitario se dedica a eliminar las células infectadas y el tratamiento antirretroviral lo que pretende es que estos nuevos viriones no infecten más células.

No obstante, algunas de estas células infectadas pasan a un estado latente (*resting*), que es un mecanismo natural y muy eficiente

del sistema inmunitario. Gracias a este mecanismo, cuando me expongo a un patógeno, mi organismo genera una respuesta inmunitaria, pero luego guarda algunas células en un estado latente, como dormidas, que serán las responsables de que, si en el futuro me vuelvo a encontrar con ese patógeno, mi organismo pueda generar una respuesta más rápida y eficaz. Es decir, se trata de un mecanismo de nuestro organismo y no de una estrategia del virus para crear esta población de células infectadas latentes.

Sin embargo, el virus se aprovecha de este mecanismo para hacer que tengamos células latentes con ADN proviral que, además, tienen un promedio de vida extremadamente largo. Esto hace que, cuando se interrumpa el tratamiento, estas células puedan activarse en algún momento y producir nuevos viriones. Hoy en día, tenemos maneras de reconocer estas células e identificarlas a través de unos marcadores de superficie y hay muchos estudios que están determinando qué tejidos son más o menos ricos en células latentes.

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViV para ONG

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH:
LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

Eliminación de las células infectadas de forma latente

Cuando el sistema inmunitario detecta que las células infectadas están activadas, se pone en marcha una respuesta para eliminarlas. Con todo, las células latentes no se activan si no detenemos el tratamiento y el VIH se empieza a replicar. En consecuencia, una estrategia de investigación en la que se lleva trabajando bastantes años es intentar activar estas células latentes. Se podría pensar que es mejor no tocarlas, ya que, si se activan, empezarán a producir viriones y en efecto así es, pero asumimos que el tratamiento antirretroviral no va a permitir que infecten a nuevas células.

¿Se puede inducir la activación de la latencia? Se trata de un concepto conocido como 'activación', 'shock', o 'kick', que encontraréis en muchos artículos científicos. Lo que se pretende es activar una célula infectada latente, mediante un mecanismo celular o interviniendo directamente en el ADN y hacer que se despliegue para que se replique. En este sentido, se puede medir la cantidad de ADN, también podemos medir el paso de ADN a ARN, y luego si este ARN está produciendo proteínas virales (que son las que conformarían los viriones). Estos son diferentes pasos que podríamos medir cuando se sigue una estrategia de activación, para ver si estamos movilizándolo o activando de algún modo. Y también podríamos medir si en realidad estas células se nos están muriendo o no, que es lo que pretendemos.

Este es uno de los campos en el que se ha empezado a investigar desde hace relativamente menos tiempo, pero que en los

últimos años está viviendo un gran desarrollo con la identificación de numerosas dianas terapéuticas que podrían intervenir en esa activación, aunque hay que aclarar que estamos todavía en fases muy preliminares de investigación. Es decir, que aún se están realizando los primeros ensayos clínicos o incluso algunas de estas estrategias están todavía en etapas preclínicas, *in vitro*.

Por ejemplo, las primeras moléculas con las que se han comenzado a hacer ensayos clínicos son de la familia conocida como inhibidores de la deacetilación de las histonas (HDACi). Cuando el ADN está integrado en la célula, ese ADN está en forma de cromatina, muy empaquetado y no permite que la información se exprese. Lo que hacen estos inhibidores es desempaquetar la cromatina, abrir este ADN y, en ese momento, se puede activar la transcripción. Ese sería un mecanismo de activación que tendrían algunas sustancias que se han probado como vorinostat, panobinostat o romidepsina. Otras moléculas serían los agonistas del PKC, de las que hay bastantes ejemplos que también se han probado. Muchos de estos fármacos han sido elaborados para tratar otras enfermedades, pero se sabe que tienen un mecanismo de acción sobre la cromatina que puede hacerlas interesantes como posibles reactivadores del reservorio.

Uno de los ejemplos mencionados era vorinostat, que se probó en un estudio con células de 8 pacientes para medir el efecto sobre el ARN viral. Se trató simplemente de una prueba de concepto de que al parecer el fármaco consigue estimular los reservorios y esto sería un poco la base para luego probarlo en pacientes.

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViV para ONG

03

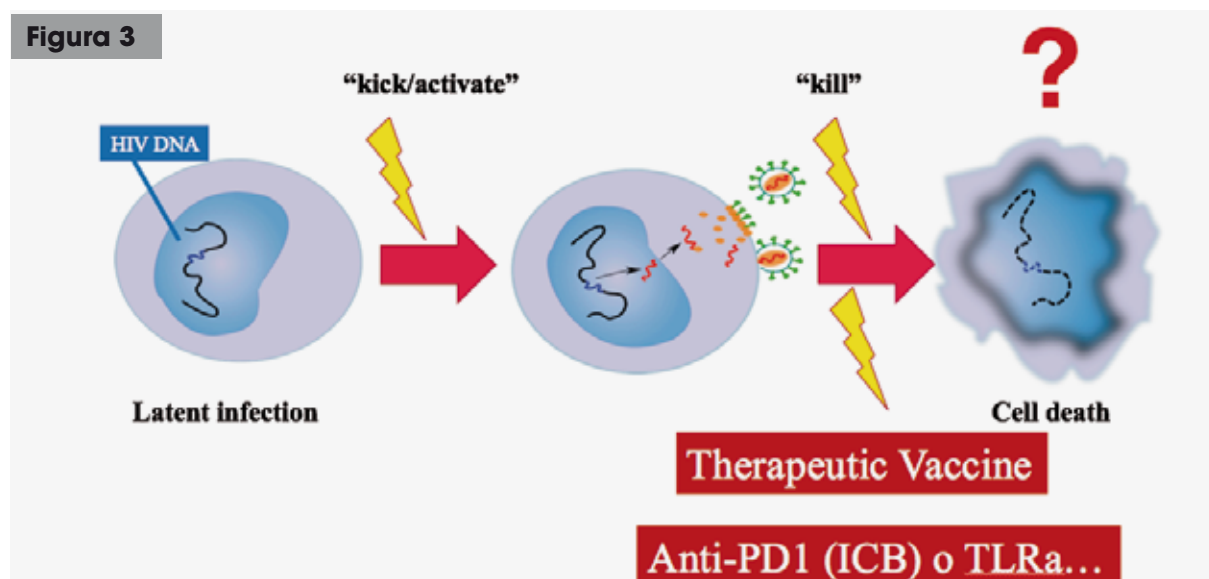
EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

Otra pregunta por responder es si tras la activación del reservorio, esas células se van a eliminar. Porque, si no, lo que estamos haciendo es contraproducente, ya que aumentamos las partículas virales y es algo que no queremos. En algunos experimentos se comprobó que, si solo se produce la activación, es posible que estas células no se vayan a morir con tanta facilidad. Entonces, ¿cómo vamos a inducir o controlar esta muerte celular?

Al respecto, realizamos experimentos *in vitro* para el seguimiento del porcentaje de células CD4 infectadas que nos quedan en el momento en que nosotros reactivamos el reservorio y lo que observamos es que se inducía la reactivación del virus tras someter a tratamiento células de pacientes, pero desafortunadamente esas células infectadas no morían. Sin embargo, cuando realizamos el mismo experimento con células de

pacientes que denominamos controladores de élite, el resultado confirma la muerte celular tras la reactivación del reservorio. Los controladores de élite son capaces de controlar el VIH por sí mismos y se ha descubierto que lo que les caracteriza de manera fundamental es su capacidad de generar una respuesta inmunitaria muy potente capaz de eliminar células infectadas. Por tanto, lo que se observaba era que, al hacer estos cultivos *in vitro*, las células de estos pacientes mataban mejor a las células cuando se producía la reactivación del virus.

Esto hace pensar en la posibilidad de que haya que ayudar a eliminar esas células. Por esta razón, se introdujo el concepto de '*kick and kill*', que significa, por un lado, activar el reservorio ('*kick*') y, por otro, dar algo al organismo para ayudar a eliminar esas células que se han activado ('*kill*') (véase **figura 3**).



Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViV para ONG

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

Para llevarlo a cabo existen distintas estrategias: vacunas terapéuticas, agentes inmunomoduladores que mejoran la respuesta del sistema inmunitario para que sea capaz de detectar precozmente que una célula está siendo activada, está empezando a presentar virus y necesita ser eliminada. En la actualidad se están efectuando varios ensayos, aunque en fases muy preliminares, en donde se combinan moléculas que activan los reservorios junto con vacunas terapéuticas.

Estrategias actuales dirigidas a curar el VIH

Antes de hablar de las estrategias actuales dirigidas a curar el VIH, hay tres conceptos muy importantes que se deben tener en cuenta:

Erradicación: Se trata de la eliminación completa del virus, también conocida como 'cura esterilizante'. Es un concepto que los infectólogos tenemos muy integrado porque con la erradicación curamos la mayoría de las infecciones, es decir, el patógeno está allí y lo eliminamos, y de este modo curamos a la persona. Sin embargo, en el caso del VIH nos estamos dando golpes contra una pared y no conseguimos curar a la persona. De hecho, en el caso de esta infección, no sabemos si esto realmente es factible o no, porque no sabemos el alcance real de todo ese reservorio del que hablábamos. Es un modelo muy clásico en las enfermedades infecciosas y, a veces, a los médicos se nos tiene que sacar un poco de lo que tenemos preconcebido.

Remisión: Es cuando una persona está 'libre de la enfermedad', es decir, no se detecta virus residual (que no es lo mismo que no exista). Este concepto de remisión lo introdujeron los oncólogos; de hecho, a los pacientes con cáncer muy pocas veces se les dice que están curados, sino que están en remisión parcial los primeros cinco años, porque no sabemos si eso va a volver. Remisión completa quiere decir que han pasado los primeros 5 años y lo más probable es que eso no vuelva a resurgir, aunque no existe la certeza de que vaya a ser así. Este podría ser el caso de Timothy Brown o del paciente de Londres, personas libres de enfermedad, en las que a día de hoy no se detecta virus, lo que no quiere decir que no lo haya y que tampoco sabemos cuánto va a durar la remisión. Sí que es cierto que, en el caso de Timothy Brown, que lleva años y años, creo que ha convencido a la mayoría de la comunidad científica de que sí que está totalmente libre de la enfermedad, pero la realidad es que tampoco lo sabemos, ya que estamos hablando de un único paciente (ahora posiblemente habrá un segundo e incluso un tercero).

Cura funcional: Se dice cuando se detecta virus en pequeñas cantidades, pero no se produce una progresión de la infección. A los que trabajamos en el campo de las vacunas, nos gusta mucho recalcar esto. Este es el modelo de los controladores de élite. Estas personas tienen virus en el organismo. Cuando se analiza su ADN proviral, está presente en prácticamente todos sus tejidos, pero la respuesta inmunitaria que generan hace que no necesiten tratamiento (al menos durante un tiempo). Su sistema inmu-

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

nitario, de algún modo, controla a ese virus para que no se replique de forma constante, lo que, en el fondo, también pasa con muchas otras enfermedades. Por ejemplo, en el caso del virus de Epstein-Barr, responsable de la mayoría los linfomas. Se trata de un virus que tenemos todas las personas que estamos aquí, pero a la mayoría no nos produce una enfermedad. Otro ejemplo sería el citomegalovirus, que puede provocar problemas como enfermedad oportunista, pero a la mayoría de las personas no les causa ningún problema. En realidad, estamos plagados de virus integrados en nuestro cuerpo que nuestro sistema inmunitario es capaz de controlar.

En resumen, en el caso del VIH, podría suceder que consigamos eliminarlo todo, que logremos una remisión de la infección o que alcancemos una cura funcional, que vendría a ser un control inmunitario. Evidentemente, si tuviera que elegir, optaría por la erradicación. Pero si consigo una cura funcional, me doy con un 'canto en los dientes' porque esto permitiría prescindir del tratamiento antirretroviral y conseguir que nuestro sistema inmunitario fuera capaz de controlar el virus.

Ciertamente, no sabemos qué duración puede tener este control inmunitario y, desde luego, existen casos de controladores de élite cuya infección acaba progresando, por lo que no podemos asegurar que vaya a ser permanente. Es verdad que pasa en pocos casos, pero sucede, y también hay descritos casos de superinfección en los controladores de élite. Es decir, la inmunidad que han generado frente al virus no les protege frente a otras cepas. Por estas razones, evidente-

mente no es un modelo ideal de cura, pero merece la pena estudiarlo y tenerlo presente.

Simplificando mucho, las estrategias de curación las podríamos englobar en cinco categorías: **1)** trasplante de células madre, como sería el caso de Timothy Brown; **2)** tratamiento muy precoz durante los primeros estadios de Fiebig de la infección aguda –como, por ejemplo, el caso de la niña de Mississippi–; **3)** terapia génica, que consistiría en modificar las células sin necesidad de pasar por un trasplante; **4)** respuesta inmunitaria, que es donde entrarían las vacunas terapéuticas; **5)** 'kick and kill', que consistiría en combinar vacunas terapéuticas con alguna sustancia que reactive el reservorio viral.

Nos centraremos, a continuación, en las tres primeras estrategias.

Trasplante de células madre

En cuanto a la estrategia de trasplante, Timothy Brown representa el mejor ejemplo, un caso que se publicó por primera vez en 2009. Consistiría en el control a largo plazo del VIH gracias al trasplante de médula de un donante con la mutación delta 32/delta 32 en el gen que codifica el correceptor CCR5. Hemos escuchado ya el testimonio de Timothy Brown y hay que añadir que le han realizado numerosas biopsias y no se ha encontrado virus en ningún lado. Este caso constituiría una demostración de que se pueden eliminar las células infectadas latentes; esta persona dispone de una supresión

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH:
LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

viral completa y, en su caso, la particularidad de su trasplante fue la compatibilidad con un donante con la mutación antes mencionada.

Como es sabido, el VIH, además del receptor CD4, necesita otro correceptor para entrar en la célula, el CCR5 o el CXCR4. La mayoría de los virus utilizan el CCR5. Por eso, al hematólogo de Timothy Brown se le ocurrió la posibilidad de buscar un donante que fuera CCR5-negativo. Esto no significa que el donante no tuviese dicho receptor, sino que dicho receptor tuviese una mutación en el gen delta 32 que hace que no sea funcional y, por lo tanto, el virus no lo puede usar para entrar. El médico encontró un donante con dicha mutación (que es algo que se observa entre el 1 y el 2% de la población general) que además era compatible. Al hacer el trasplante de médula ósea se están eliminando todas las células para poner una médula ósea nueva, que va a generar nuevas células. Lo que sucedió fue que estas células que generó Timothy Brown tenían esta mutación, con lo cual todas eran CCR5-negativas. Esto hacía que, si quedaba alguna traza de virus en su organismo, no podía infectar estas células, a no ser que el virus entrase a la célula utilizando el correceptor CXCR4.

No obstante, en este tipo de intervención existen muchos factores a tener en cuenta que podrían explicar el resultado observado. Para empezar, la curación pudo deberse a la característica mencionada del donante, pero también podría deberse al trasplante en sí. En otras palabras, cabe la posibilidad de que el factor decisivo no fuera la muta-

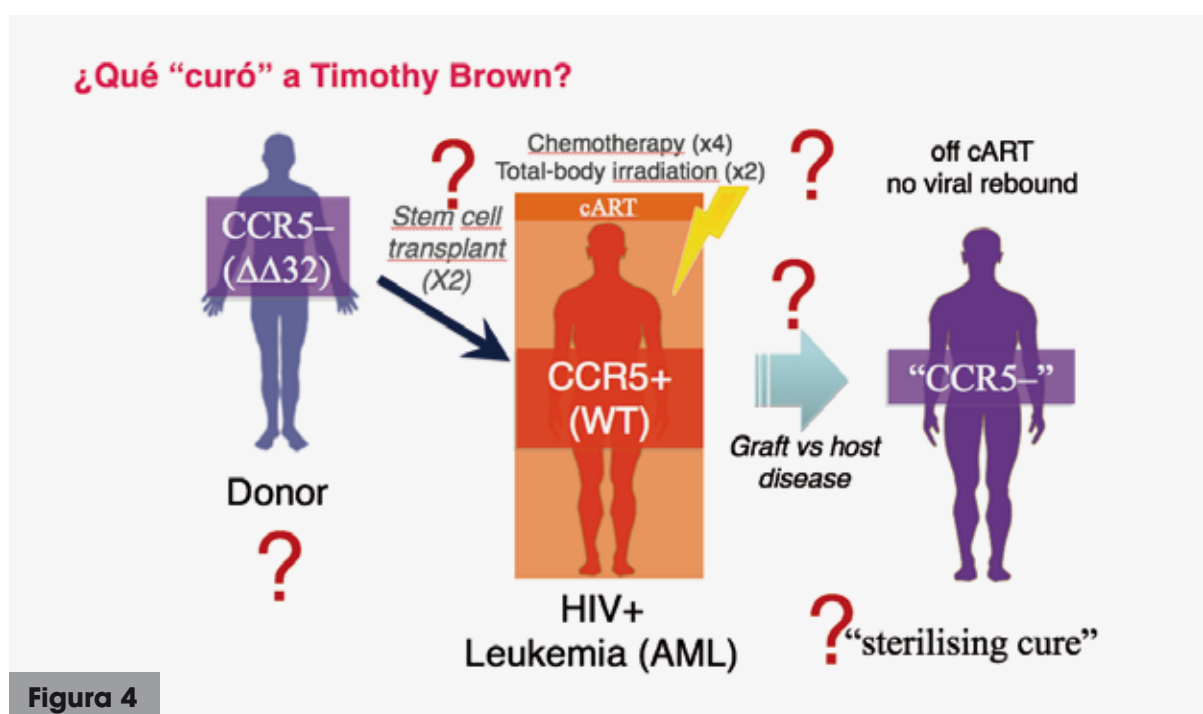
ción, sino el hecho de eliminar las células con la intervención. Otra posible explicación podría ser la quimioterapia o la irradiación recibidas para tratar la leucemia. Esta persona también experimentó una reacción llamada enfermedad de injerto contra huésped, que puede producirse después de un trasplante y por lo que estas personas tienen que tomar inmunosupresores durante mucho tiempo. Es decir, había un montón de preguntas a responder y, de hecho, algunos estudios recientes parecen apuntar a que esta reacción de injerto contra huésped tiene influencia en el resultado final. Además, al principio no se podía saber si se trataba de una cura esterilizante, ya que había pasado muy poco tiempo (véase **figura 4**).

Es evidente que la pregunta que surge es si esta estrategia se puede reproducir. Es obvio que no nos vamos a dedicar a realizar trasplantes de forma indiscriminada, puesto que si no hay una enfermedad hematológica que lo justifique, no es buena idea efectuar esta intervención. Sin embargo, lo que se hizo fue buscar a personas que habían sido sometidas a un trasplante similar y se comprobó si presentaban trazas de virus en su organismo. Entonces, surgieron los casos de los pacientes de Boston, que eran personas que se habían sometido a un trasplante de médula ósea, pero sin células madre con la mutación en el CCR5. A estas personas se les trató de linfoma, pero habían recibido un tratamiento algo más suave que en el caso de Timothy.

Tras el trasplante, a estos pacientes se les examinó el ADN proviral, sin que se detecta-

03

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH



se evidencia del mismo en ningún sitio. En ese momento, se les hizo una prueba un poco más sensible para ver trazas de virus, denominada IUPM (siglas en inglés de 'unidades infecciosas por millón de células') y tampoco se observó nada. Entonces, todas las herramientas de laboratorio que existían para medir el reservorio viral daban un resultado negativo, incluso se halló que se estaban perdiendo los anticuerpos frente al VIH, así que los expertos propusieron interrumpir el tratamiento.

Se llevó a cabo la interrupción del tratamiento, pero, en los dos casos, se produjo un rebote de la carga viral. Uno tardó unas 80 semanas, y el otro más de 200, pero el rebote se produjo con unos niveles altísimos de

carga viral, con una sintomatología importante. Esto quiere decir, por un lado, que las medidas del reservorio viral no son lo suficientemente sensibles y, por otro, que el trasplante por sí solo no había conseguido curar a estas personas.

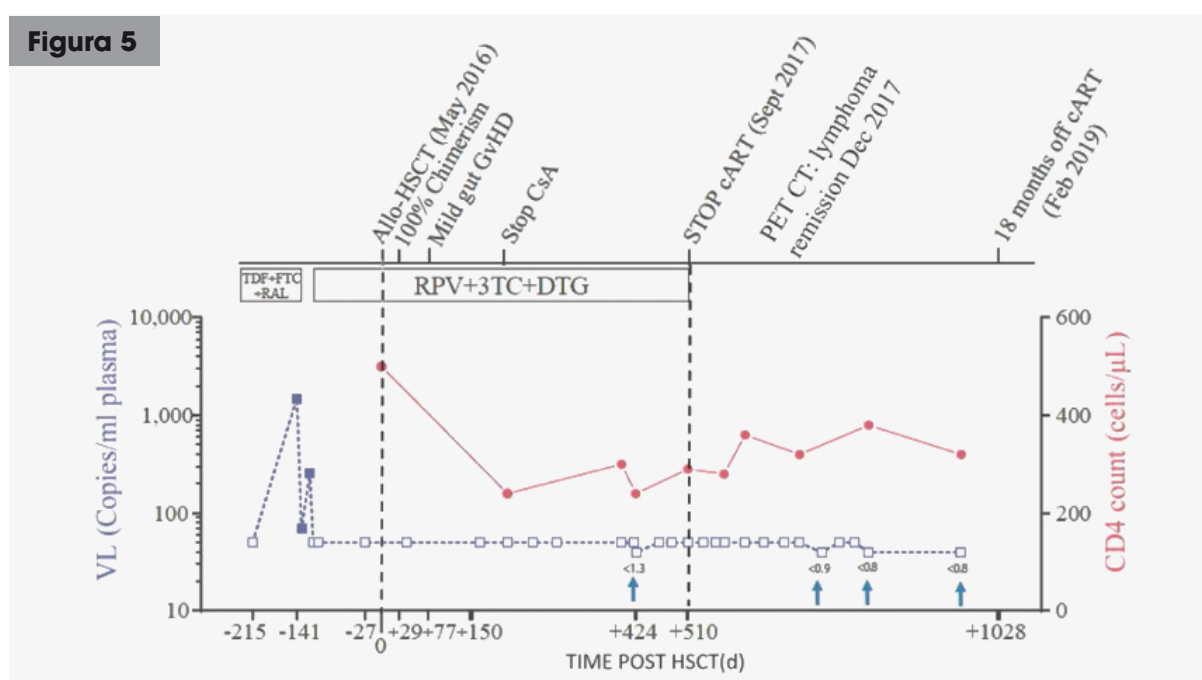
A raíz de todos estos casos, se creó un consorcio, llamado *IciStem* (www.icistem.org), liderado desde IrsiCaixa por el grupo de Javier Martínez Picado, con la idea de unir fuerzas. De manera desafortunada, el número de personas con el VIH que requieren este tipo de trasplantes son más de los que creemos, ya que enfermedades como linfomas o leucemias son más prevalentes en esta población. La idea del consorcio es recopilar toda la información sobre trasplan-

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViIV para ONG

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH:
LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

Figura 5



tes en estas personas y así poder aprender más. Este consorcio ha permitido que, en la actualidad, cualquier médico e investigador cuyo paciente tenga necesidad de un trasplante pueda ir a mirar al banco de donantes compatibles con la mutación del CCR5. Esto era algo impensable antes, porque no era una mutación que se comprobaba, pero ahora sí se hace gracias al *IciStem*. Además, a fecha de hoy, este consorcio está realizando el seguimiento de 30 pacientes con enfermedades hematológicas que han requerido un trasplante. También se publicaron varios casos de pacientes a los que no se les detecta el VIH por ninguna de las metodologías más sensibles y, hace un mes, acaban de publicar en *Nature* el caso del paciente de Londres. De hecho, en la CROI presentaron un tercer caso (el

paciente de Düsseldorf) que lleva también algunos meses sin tratamiento. Por lo tanto, es probable que se vayan haciendo públicos más casos. Se trata de un consorcio para entender los mecanismos de curación, no para utilizar los trasplantes como una medida de tratamiento generalizada. Se está hablando de intervenciones muy invasivas, con una elevada tasa de mortalidad. Simplemente, se pretende aprovechar aquellos casos de pacientes que sí necesitan un trasplante.

El paciente de Londres² es un caso parecido al de Timothy, que curiosamente había hecho una interrupción durante 5 días del tratamiento pocos meses antes de recibir el trasplante con el consiguiente repunte de la carga viral (figura 5³). Algunas diferencias

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViV para ONG

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH:
LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

entre los dos casos serían que el donante del paciente de Londres era homocigótico para el gen delta 32 del CCR5, mientras que Timothy era heterocigótico; que (aunque en ambos casos, el tropismo del VIH era CCR5) la enfermedad de base en el caso del paciente de Londres era un linfoma de Hodgkin y recibió un trasplante, frente a los dos de Timothy. El paciente de Londres no recibió radiación, también a diferencia de Timothy, entre otras diferencias médicas. En los dos casos, se produjo un quimerismo del 100%, lo que significa que las células del donante están implantadas al 100%, sin que haya presencia de células originales de la persona trasplantada. El paciente Londres interrumpió el tratamiento 16 meses después del trasplante y, en estos momentos, lleva unos 18 meses sin presentar un rebote de la carga viral. Se le han realizado biopsias para determinar la presencia de virus en diferentes reservorios.

² Gupta RK, et al. Sustained HIV-1 remission following homozygous CCR5 delta32 allogeneic HSCT. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4-7 March 2019, Seattle. Late breaker oral abstract 29 LB.

³ Antiretroviral treatment, and chemotherapy and immunosuppression associated with allogeneic HSCT along with plasma viral load (HIV-1 RNA) and CD4 count over time. Numbers below blue data points indicate results of the ultrasensitive viral load assay. cART, combination antiretroviral therapy. 3TC, lamivudine; CsA, cyclosporine-A; DTG, dolutegravir; FTC, emtricitabine; LACE, lomustine, ara-C, cyclophosphamide, etoposide; MTX, methotrexate; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirine; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

⁴ The Detection of Acute HIV Infection' MS Cohen CL Gray MP Busch FM Hecht Journal of Infectious Diseases 202 2010 Suppl 2: S271 & S272).

⁵ Henn A, Flateau C, Gallien S. Primary HIV infection: Clinical Presentation, Testing, and Treatment. Curr Infect Dis Rep. 2017 Sep 7;19(10):37. doi: 10.1007/s11908-017-0588-3.

Tratamiento precoz

Por lo que respecta al tratamiento precoz, esta intervención se llama así cuando ha pasado muy poco tiempo desde la infección (no confundir con el diagnóstico) hasta el inicio del tratamiento. Todos tenemos ya asumido que el tratamiento debe iniciarse con independencia de los niveles de CD4, pero lo importante es acortar el tiempo desde el diagnóstico. Es decir, el tratamiento durante la fase de infección aguda, o precoz, consiste en tratar en los primeros días o semanas (hasta 6 meses) desde la transmisión y, por tanto, esto también supone que hay que diagnosticar durante la fase aguda.

En la **figura 6**, se ven las diferentes fases de la seroconversión:

Los estadios de Fiebig⁴ (**tabla 1**) se emplean para clasificar la progresión de la infección por el VIH durante la infección aguda⁵. Vemos que en los primeros días de la infección ni siquiera detectamos ARN viral, dado que todavía no hay una replicación lo suficientemente importante como para que la podamos detectar en plasma. Luego hay unos días en los que solo detectamos ARN, pero los anticuerpos todavía no se detectan (Fiebig I). En Fiebig II, se detecta el antígeno p24 y, en Fiebig III, los anticuerpos frente al VIH. En Fiebig IV es cuando el Western blot sale indeterminado. ¿Por qué es importante todo esto? Pues porque en estas primeras etapas –estamos hablando de los primeros 40 días, y si queréis alargarlo un poco, pues los primeros tres o cuatro meses– es cuando se produce toda una tormenta de citoquinas responsable de la replicación masiva, se

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViIV para ONG

03

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

Figura 6

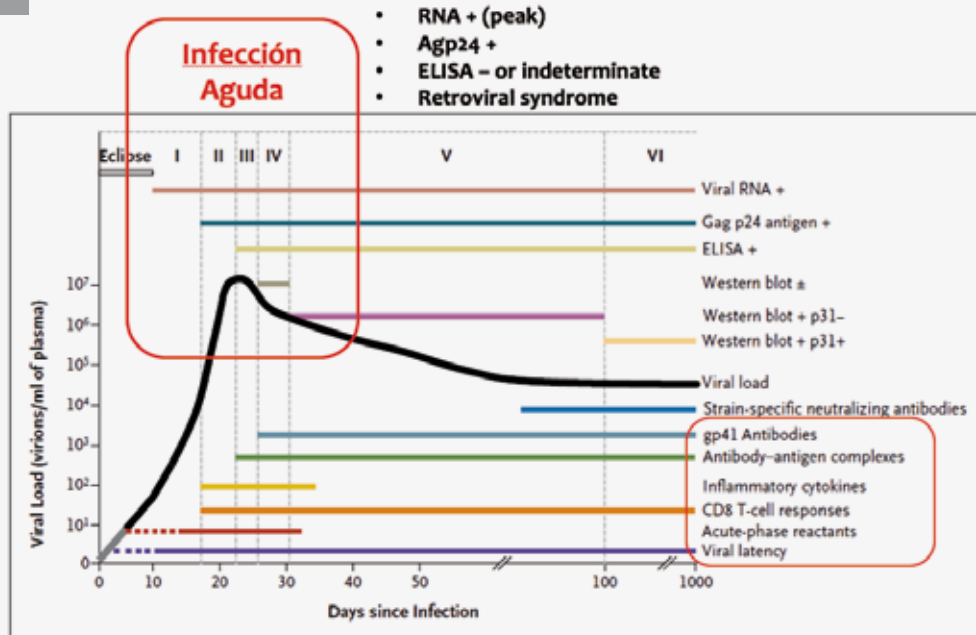


Tabla 1. Etapas de Fiebig, caracterizaciones y duraciones

Las etapas Fiebig se utilizan para clasificar el avance de la infección del VIH, particularmente en sus etapas iniciales, lo cual es relevante para la cura ya que numerosos estudios sugieren diamante que la erradicación es más fácil si se hace tempranamente. Las etapas se muestran en la Tabla 2 a continuación (derivada de la Figura 1 en "The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development" AJ McMichael, P Borrow, GD Tomaras, N Goonetilleke y BF Haynes, Nature Reviews Immunology **10** 11-23 January 2010 y la Figura 1 y la Tabla 1 en "The Detection of Acute HIV Infection" MS Cohen CL Gray MP Busch PM Hecht Journal of Infectious Diseases **202** 2010 Suppl 2: S271 & S272).

ETAPA FIEBIG	CARACTERIZACIÓN (TRUCCO DE LA PRUEBA)	DURACIÓN EN SEMANAS (DÍAS)
Eclipse	Indetectable	19 (7 - 31)
I	ARN VIH+	7 (3 - 12)
II	Antígeno p24 +	5 (4 - 8)
III	Anticuerpo ELISA+	3 (2 - 6)
IV	Western blot +	4 (4 - 6)
V	Western blot + B integrase+	70 (40 - 122)
VI	Western blot B, integrase+	Límite abierto

Tabla 2. Etapas de Fiebig, caracterizaciones y duraciones.

Nota: El Western blot por lo general se usa como prueba confirmatoria de la infección del VIH; utiliza electroforesis para separar una mezcla de antígenos purificados en las bandas que corresponden a las proteínas gp160, gp120, gp66, gp55, gp51, gp41, p31, p24, p17 y p15 (ver la definición del Glosario de Genoma del VIH para la descripción de las proteínas).

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación Viiv para ONG

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

está iniciando la respuesta de CD8 específica –que es la que nos va a destruir esas células infectadas– y se está estableciendo el reservorio.

Hay estudios en animales que concluyen que el reservorio se establece en cuestión de horas desde que el virus entra en el organismo. Por este motivo, funciona la profilaxis pre- y postexposición, ya que el tratamiento antirretroviral evita que el virus pueda crear estos reservorios. Si se consigue iniciar el tratamiento en estas fases tan tempranas de la infección por el VIH, el reservorio viral será menor. Si observo los niveles de ADN proviral, van a ser más bajos, y si miro la respuesta CD8 específica, va a ser mucho mejor. En definitiva, el virus se ‘ha escapado’ menos (dado que el virus también muta frente a la presión de la respuesta inmunitaria). Todo lo que se aleje de esta situación implica que el virus producirá más daño a nivel inmunitario y el reservorio será mayor.

Por eso, es una gran oportunidad poder tratar en estas fases y eso es precisamente lo que sucedió en el caso de la niña de Mississippi, que, por otro lado, es un reflejo del fracaso absoluto de la medicina en EE UU para las personas sin recursos⁶. A la mujer no le diagnosticaron el VIH durante el embarazo y, por tanto, no la trataron para reducir el riesgo de transmisión, dio a luz y empezaron a tratar al bebé. Tras el parto, deciden darle un tratamiento antirretroviral al bebé, desde las primeras horas de vida. Con posterioridad, se pierde el seguimiento de la niña porque su familia tiene pocos recursos y se traslada a otra localidad sin avisar. Finalmente, aparece al cabo de un tiempo y, a pesar de no haber tomado tratamiento en todo ese tiempo, su carga viral sigue indetecta-

ble. En ese momento se pensó que se había curado, pero tras unos meses sin tratamiento, la carga viral acabó rebotando. Es decir, que incluso el inicio del tratamiento en unas pocas horas no habría bastado para eliminar por completo el reservorio y la infección acabó por reaparecer.

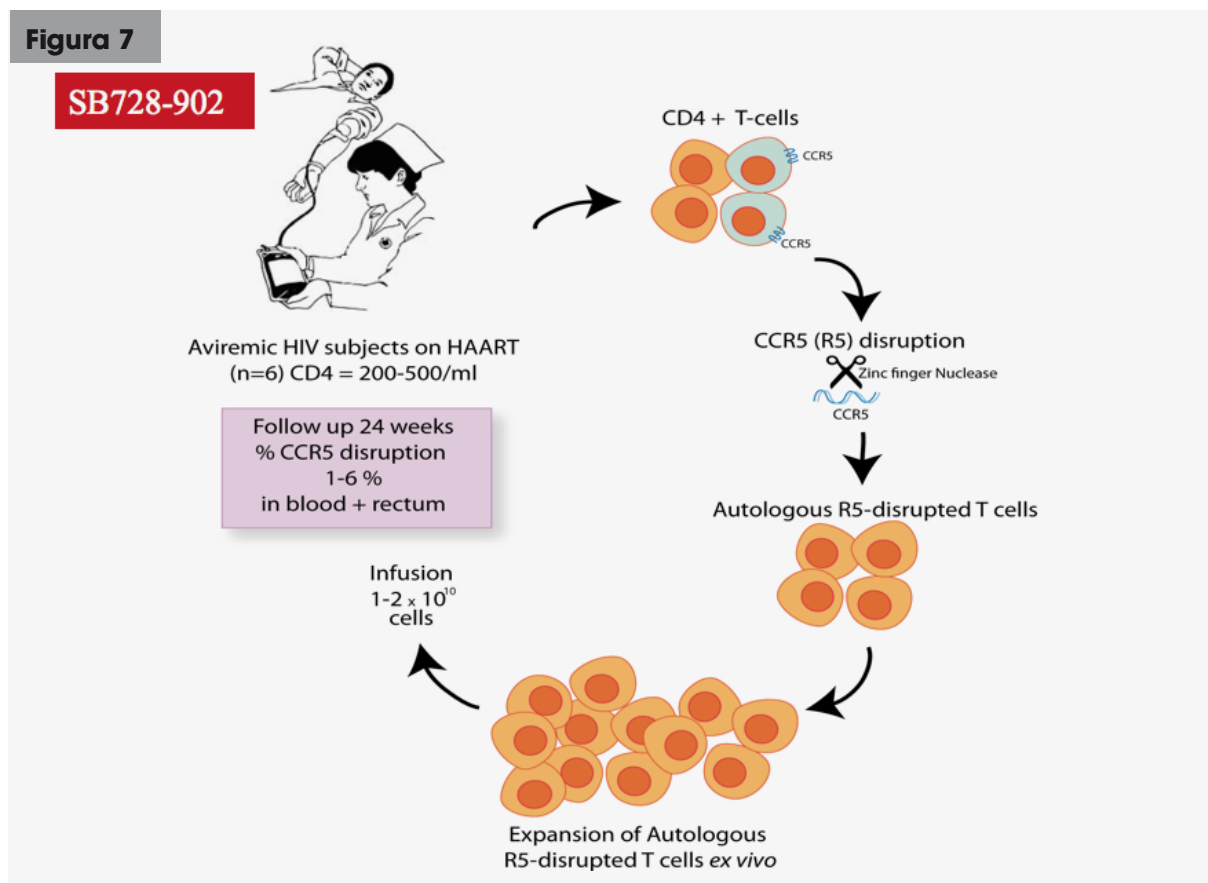
De forma parecida, en la CROI de hace dos años se presentó el caso (publicado el año pasado) de una cohorte en Tailandia de pacientes tratados en Fiebig I, cuando habían transcurrido unos 7 días desde la infección y llevaban más de dos o tres años con carga viral indetectable y tampoco se detectaba ADN proviral, por lo que se pensó que podrían estar curadas⁷. Entonces se decidió interrumpir el tratamiento y se vio que toda la cohorte de ocho personas experimentó un rebote de la carga viral. De nuevo, esto nos demuestra que el reservorio se establece con mucha rapidez y basta con tener una célula infectada para que pueda resurgir la infección, si no ayudamos al sistema inmunitario.

⁶ Persaud D, Gay H, Ziemniak C, et al. Absence of Detectable HIV-1 Viremia after Treatment Cessation in an Infant. *N Engl J Med* 2013; 369:1828-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1302976.

⁷ Colby DJ, Trautmann L, Pinyakorn S, et al. Rapid HIV RNA rebound after antiretroviral treatment interruption in persons durably suppressed in Fiebig I acute HIV infection. *Nat Med.* 2018 Jul;24(7):923

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

Figura 7



Terapia génica

En cuanto a la terapia génica, esta estrategia pretende hacer que las células sean resistentes al VIH, es decir, convertirlas en CCR5-negativas, sin necesidad de realizar un trasplante. Para hacerlo, se extraen unas células CD4, se modifican en el laboratorio y luego se vuelven a perfundir en la misma persona. La limitación obvia es que no se pueden sacar todas las células sensibles al VIH de una persona. Es una técnica en la que está trabajando Laboratorios Sangamo, que llevaron a cabo un ensayo clínico con pacientes en tratamiento y carga viral inde-

tectable y con niveles aceptables de CD4⁸. Les extraen CD4, no todos evidentemente, y con posterioridad se tratan esas muestras *in vitro* con una técnica denominada nucleasa 'de dedo de zinc', que modifica el gen del CCR5, lo que hace que ese correceptor no sea funcional. Una vez conseguido esto, se cultivan y expanden estas células y, cuando se tiene una bolsa de CD4 con CCR5

⁸ Lalezari J et al. Successful and persistent engraftment of ZFN-M-R5-D autologous CD4 T Cells (SB-728-T) in aviremic HIV-infected subjects on HAART. 18th CROI, 27 February-2 March 2011, Boston. Oral abstract 46.

Horizonte del VIH: Curación y cuarto go

Jornadas de Formación ViV para ONG

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

disruptivos, los vuelven a infundir en la misma persona **(véase figura 7)**.

Se hizo el seguimiento de los pacientes durante 6 meses para determinar el porcentaje de células que tienen esta disrupción en el CCR5. Es evidente que ese porcentaje no va a ser suficiente para impedir la replicación del VIH, pero es una prueba de concepto. El ensayo clínico se hizo con 6 pacientes y, cuando les suspendieron el tratamiento, se produjo el rebote de la carga viral, aunque parece que a unos niveles un poco más bajos que antes del tratamiento. En cualquier caso, esto es insuficiente, pero lo que se pretende es demostrar que es factible.

Haciendo un pequeño resumen de lo que hemos aprendido en esta primera parte, tenemos el concepto de que es posible eliminar el reservorio –y ahí tenemos los casos de Timothy Brown o del paciente de Londres–. Por supuesto, no se trata de una estrategia que se pueda realizar de forma generalizada a todos los pacientes con el VIH. Asimismo, se ha demostrado la posibilidad de controlar la carga viral de forma prolongada en ausencia de tratamiento. Además, hemos visto que el inicio muy precoz del tratamiento permite limitar el tamaño y la distribución de las células infectadas, aunque se desconoce realmente con qué frecuencia ocurre y, a día de hoy, la evidencia es que esos pacientes sin tratamiento siguen experimentando un rebote de la carga viral. Y también se está trabajando para trasladar esta experiencia en intervenciones factibles y a gran escala.

¿Cuál es la experiencia de IrsiCaixa en la investigación de la cura del VIH? Mi línea de

investigación se ha basado, fundamentalmente, en el estudio de la parte inmunitaria del control del VIH, para extraer aprendizajes aplicables al desarrollo de vacunas terapéuticas. En la actualidad, como os decía, las vacunas terapéuticas están muy vinculadas a las estrategias combinadas de *'kick and kill'*.

La experiencia de IrsiCaixa en la investigación y desarrollo de vacunas frente al VIH

Empezamos con algunos conceptos muy básicos: diferencias entre vacuna preventiva y vacuna terapéutica. En general, cuando hablamos de vacunas, las entendemos como preventivas. Es decir, la vacuna frente a la polio o el sarampión, por ejemplo, son vacunas preventivas. Sirven para estimular una respuesta inmunitaria de memoria, de tal forma que, si yo entro en contacto con el patógeno, no me infectaría. La vacuna bloquearía la entrada del virus, o bien no permitiría que progresara. Y creo que este es un aspecto que no debemos olvidar. Hay muchas vacunas que lo que pretenden es que, en el caso de que te infectes, ayuden a bloquear la infección, haciendo que la enfermedad que pudiera producirse sea mucho más leve y así reducir la morbilidad. Esto es lo que pasa, por ejemplo, con las vacunas frente a la gripe o la neumonía. No evitan la infección en todos los casos, pero la enfermedad que se produce en esos casos es mucho más leve que la que se hubiera producido de no estar vacunado. En otras palabras, lo que hacen es favorecer que tu respuesta inmunitaria sea mucho más eficaz. La vacunación constitu-

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH:
LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

ye la estrategia más eficaz para el control de las enfermedades y, de hecho, las únicas infecciones que se han erradicado total o parcialmente a día de hoy ha sido gracias a las vacunas; muchas otras se podrían eliminar con una vacunación universal. No tenemos una vacuna preventiva frente al VIH, pero sí muchas estrategias de gran eficacia para prevenirlo, por lo que la vacuna será siempre bienvenida, pero actualmente necesitamos que la PrEP esté disponible.

En cuanto a la vacuna terapéutica, estamos hablando de una intervención en personas que ya viven con el VIH. Sobre este tema, los oncólogos nos acusan de ser algo 'tramposos', ya que el concepto más correcto no sería el de vacuna terapéutica, sino de inmunoterapia. Y tienen toda la razón. La llamamos vacuna porque intentamos estimular el sistema inmunitario, pero en el fondo es una terapia que pretende estimular el sistema inmunitario para que este sea capaz de eliminar las células infectadas. Esto es muy parecido al concepto de inmunoterapia que se usa en oncología, pero como utilizamos agentes muy parecidos a los que se pudieran usar como vacunas preventivas, pues nos hemos inventado esto de la vacuna terapéutica. Las personas con el VIH ya tienen una respuesta inmunitaria, y muy potente, pero este virus tiene una elevada capacidad de mutación que hace que se pueda escapar de dicha respuesta. En otras palabras, la respuesta inmunitaria en general es insuficiente e ineficaz y por eso necesitamos tratamiento. Por tanto, la idea con la inmunoterapia es cambiar esa respuesta para que sea más eficaz y que nos permita eliminar todas las células infectadas

y evitar que la enfermedad progrese sin necesidad de tomar tratamiento antirretroviral.

Repasamos de forma sucinta algunos conceptos básicos de inmunología sobre las ramas del sistema inmunitario: los anticuerpos ampliamente neutralizantes (*broadly neutralizing antibodies*, o bNAbs, por sus siglas en inglés) y la respuesta citotóxica celular ('*cytotoxic T lymphocytes*' o CTL, siglas en inglés de linfocitos-T citotóxicos, también conocidos como 'células T asesinas').

Los anticuerpos son proteínas que genera nuestro organismo en respuesta a una infección. Hay varias familias de anticuerpos y los que nos interesa inducir con una vacuna son los llamados anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs). Se trata de anticuerpos que bloquean una gran cantidad de cepas del VIH e, idealmente, podrían bloquear cualquier cepa de virus circulante. Los bNAbs son estas estructuras de proteínas en forma de 'Y' que lo que hacen es anclarse a las glicoproteínas de la superficie del VIH y entonces lo que hacen es o neutralizar los viriones que se muevan libres en el plasma o inhibir la diseminación de célula a célula. Hay que aclarar que, a veces, se piensa que el único mecanismo de transmisión consiste en que un virus entra en una célula, que pasa a producir copias de este virus, que a su vez entran en otras células. Esto es así, pero también hay una infección que pasa de célula a célula, cuando estas establecen entre ellas unos canales que el virus aprovecha. Pero, además, los bNAbs tienen una función muy interesante de estimulación de otras ramas del sistema

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH:
LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

inmunitario y que podría tener también un efecto de eliminación de las células infectadas.

En cuanto a la respuesta CTL, los linfocitos-T citotóxicos se encargan de detectar qué células están infectadas y eliminarlas (forman parte de la familia de los linfocitos CD8 y es la línea de investigación de la Dra. Mothe en IrsiCaixa). De hecho, en muchas analíticas los CD4 bajan y los CD8 suben y, por eso, los médicos le damos importancia a que el cociente CD4/CD8 sea correcto, porque nuestro sistema inmunitario tiene que estar equilibrado y, muchas veces, es más informativa la relación entre CD4 y CD8 que el recuento absoluto de células CD4.

Cuando tenemos una célula infectada, tiene el ADN viral integrado y empezará a producir viriones; pero existe un mecanismo que muestra que la célula está infectada y que se denomina antígenos leucocitarios humanos (HLA por sus siglas en inglés), que sería como el DNI celular y, de hecho, es lo que se mira cuando se busca un donante compatible para un trasplante de médula ósea. Un gen del HLA se hereda del padre y otro de la madre y esto configura el código, que es nuestro DNI celular, lo que sirve para identificar que esa célula es nuestra y no de otra persona. Este HLA lo que hace es presentar al exterior lo que llamamos péptidos virales, que serían fragmentos del virus, y así el sistema inmunitario detecta que esa célula está infectada. Es entonces cuando un CD8, que tiene un receptor para estos péptidos, se ancla al HLA y en ese momento se generan las citoquinas que acaban matando a la célula.

Todo esto que comento son parámetros del sistema inmunitario que podemos medir: cantidad de citoquinas, cantidad de muerte celular, el HLA, los epítomos que se van a presentar, etc. y así podemos estudiar el sistema inmunitario de diferentes personas.

Recordáis que hablábamos antes del concepto de 'cura funcional', pues existirían tres modelos de cura funcional. Uno sería el de los controladores de élite, ya mencionados, capaces de controlar la carga viral sin tratamiento durante años, sin presentar depleción de CD4. Cuando se estudia la respuesta CTL de estas personas se comprueba que es totalmente diferente a la de cualquier otra. Tienen unos HLA enriquecidos y unas CTL capaces de reconocer una gran cantidad de epítomos diferentes, con gran capacidad para eliminar células infectadas. Esto es lo que nosotros intentamos inducir con una vacuna terapéutica. Menos del 2% de los pacientes son controladores de élite, con lo cual, es una opción que existe, pero minoritaria, y es necesario identificar a estas personas para poder aprender cómo funciona su sistema inmunitario.

Otro modelo de cura funcional sería el de los 'pacientes Visconti', nombre dado por un estudio francés (*Viro-Immunological Sustained CONTROL after Treatment Interruption*) que, en el año 2013, afirmó haber identificado controladores de élite que habían recibido tratamiento precoz. Es decir, se trata de personas diagnosticadas y que normalmente iniciaron el tratamiento durante las fases precoces de la infección y que han mantenido la carga viral indetectable durante un tiempo y, por el motivo que sea, han

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

interrumpido el tratamiento y ahora se comportan como controladores de élite. A pesar de que se pensó que estas personas podían ser controladores de élite, se comprobó que no era así, sino que presentaban características diferentes y se les bautizó como 'pacientes Visconti'. Al principio existía cierto escepticismo, pero en 2018, Anthony Fauci (un experto en inmunología de EE UU y director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, NIAID) confirmó que se trataba de otro tipo de pacientes. Parece ser que este perfil de personas –al que ahora se llama '*post-treatment controllers*' (PTC, controladores postratamiento)– sería el de aquellas que se comportan como los controladores de élite una vez han interrumpido el tratamiento y parece ser que esto puede llegar a ser entre un 10 y un 15% de los pacientes que reciben tratamiento de forma precoz. En resumen, tenemos modelos de cura funcional y hay que estudiar mucho a estos pacientes para elaborar vacunas que induzcan esta respuesta.

Principales dificultades para el desarrollo de vacunas frente al VIH

Si nos centramos en las principales dificultades en el desarrollo de vacunas frente al VIH, sin profundizar demasiado, habría que señalar la enorme variabilidad del virus: hay mil millones de subtipos y esa variabilidad en el fondo se debe a que se está escapando al sistema inmunitario. En la cubierta externa del VIH, frente a la cual tenemos que inducir los bNAbs, el virus emplea azúcares para cubrirse, lo que dificulta la unión de los

bNAbs con la proteína de la cubierta viral. La respuesta inmunitaria que nosotros queremos inducir con una vacuna terapéutica en la mayoría de los casos será en personas que no han recibido tratamiento de forma precoz y ya tienen una respuesta CTL bastante tocada, con lo cual estaríamos intentando vacunar a personas que ya tienen una respuesta bastante disfuncional.

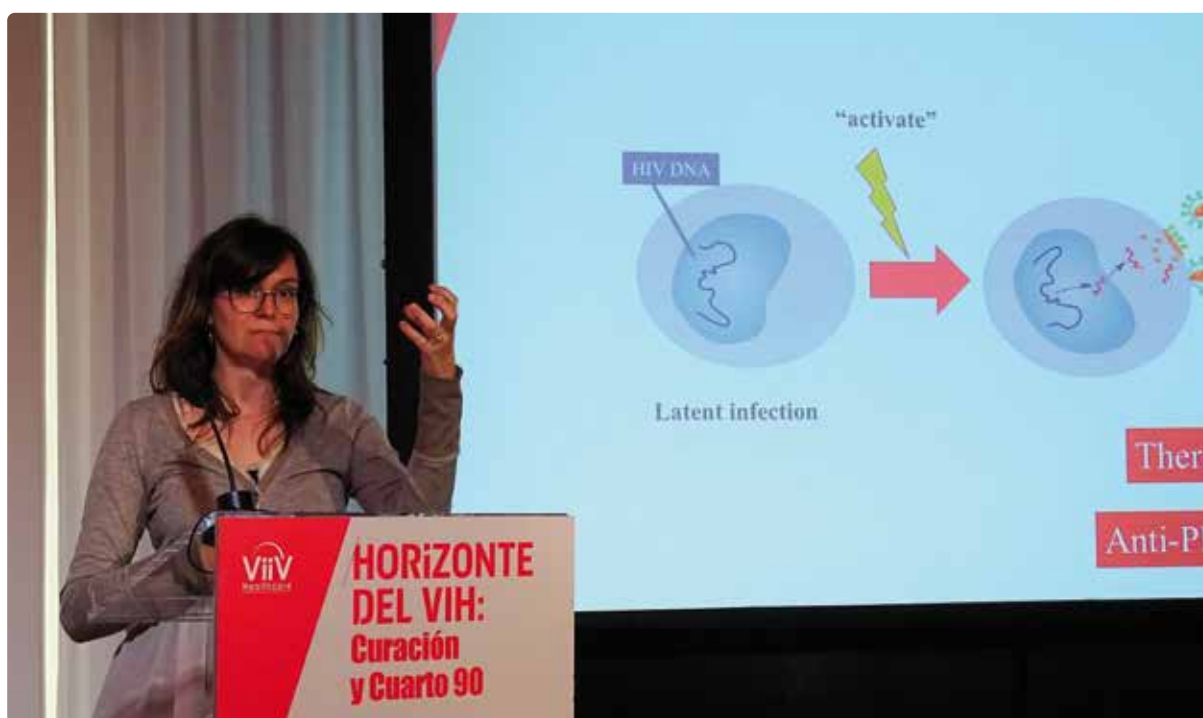
Sobre el tema del inicio precoz del tratamiento, también quería hablar de la experiencia de colaboración entre IrsiCaixa y BCN Checkpoint. En el Hospital Germans Trias i Pujol, hemos podido crear una cohorte de tratamiento precoz gracias a la colaboración con centros comunitarios, puesto que al hospital nos llegan los pacientes diagnosticados y gran parte del esfuerzo diagnóstico se hace en los centros comunitarios. Por ejemplo, en el Hospital Germans Trias i Pujol, gracias a BCN Checkpoint hemos conseguido montar un circuito muy rápido de derivación en cuanto se objetiva un diagnóstico y se sospecha que la infección es reciente, se empieza el tratamiento en 24-72 horas. Cuando nos llegan estas personas, lo que hacemos es realizar toda una batería de pruebas de laboratorio para intentar estimar cuánto tiempo hace que se pueden haber infectado. A día de hoy, suponen entre el 30 y el 40% de todos los nuevos diagnósticos y se ha ido reduciendo progresivamente el tiempo desde la transmisión. Ahora mismo, la media es de casi un mes y medio desde la posible transmisión hasta que la persona empieza el tratamiento antirretroviral. Esto ha servido como plataforma para hacer estudios de vacunas terapéuticas, estudios neurológicos, de reservorio y microbioma, etc.

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViiV para ONG

03

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH



Dónde nos encontramos

Por lo que respecta a vacunas terapéuticas, estamos en etapas bastante iniciales del desarrollo clínico; los estudios de investigación clínica están en fases 1 y 2. En cuanto a vacunas preventivas, la única vacuna preventiva que ha llegado a fase 3 fue el ensayo tailandés (RV 144), del que seguro que habéis oído hablar. Que sepáis que hay un nuevo estudio de fase 3 que empieza este año y que probablemente ofrecerá resultados en 2 o 3 años.

Existe muchísima investigación en fases iniciales, pero cosas que llegan a fases avanzadas, muy poquitas. El motivo es que hay un

resquicio a nivel económico enorme en la producción de vacunas.

Los conceptos nuevos que se están probando en ensayos clínicos están relacionados con obviar la variabilidad del virus. En este sentido, hay investigadores que proponen olvidarse de la variabilidad y centrarse en las zonas conservadas del VIH, ya que no todo el virus es igual de variable y tiene unas zonas que no cambian tanto y podrían ser su talón de Aquiles. La explicación es que si el virus no las cambia es porque perjudica su capacidad de replicación. Lo que se ha hecho es diseñar vacunas contra los

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViiV para ONG

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH: LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

elementos conservados y se están probando en fase clínica. Esta la diseñó Oxford y es un ensayo que presentamos nosotros hace 2 años. Habíamos hecho las vacunas de Oxford y también empleamos uno de los agentes reactivadores de la latencia ya mencionados, la romidepsina. Combinamos un ensayo muy complejo, con 3 años de seguimiento y luego una interrupción de tratamiento con las vacunas y la administración intravenosa de romidepsina, que implica el ingreso de los participantes. Creo que ha sido el ensayo más complicado en el que he participado.

En resumen, de los 14 pacientes que interrumpieron el tratamiento, la mayoría experimentaron un rebote de la carga viral en menos de 4 semanas, uno presentó rebote a las 8 semanas y luego hubo cuatro que quedaron con estas viremias de bajo nivel durante más de 8 meses. Estos son los pacientes que en teoría se habían curado, según la prensa. Lo que conseguimos es que estuvieran con viremia de bajo nivel como si fueran controladores de élite durante un tiempo, pero de curación nada. No obstante, esto abre un poco la posibilidad de inducir este posible perfil de controlador postratamiento, y ahora lo que habría que hacer es mejorar estos resultados.

Respecto a las vacunas desarrolladas en IrsiCaixa, hemos empezado los ensayos clínicos el año pasado y nuestro modelo es parecido al de los elementos conservados, pero, en lugar de mirar la variabilidad del genoma del virus, lo que hacemos es examinar qué respuesta generan los controladores. ¿Los controladores generan una

respuesta frente a todo el virus o frente a algunas zonas concretas del mismo? Esto es lo que tuvimos en cuenta. Se capturaron muchos controladores de cohortes de distintos países: Sudáfrica, Perú, Barcelona... y también de personas que progresan de forma normal e incluso de personas que progresan rápido, y realizamos un cribado de toda esa respuesta CTL. Así comprobamos que los controladores realmente no generan una respuesta frente a todo el virus, sino frente a unas zonas muy concretas de este. Entonces, lo que hacemos es seleccionar esas zonas, que las llamamos beneficiosas, y hacemos una vacuna que solo exprese esas zonas, con el objetivo de intentar simular la respuesta de los controladores de élite.

Se realizaron una serie de experimentos *in vitro* y con animales durante 8 años. Yo entré a trabajar en 2008 y el ensayo empezó en 2017. Para que os hagáis una idea de la situación en la que nos encontramos, os diré que tenemos en marcha un ensayo de fase 1/2 en el Hospital Germans Trias i Pujol, con 45 voluntarios, también de la cohorte de tratamiento precoz; hay otro estudio en marcha de fase 2 multicéntrico con un agente movilizador del reservorio que se va a llevar a cabo en Barcelona, Madrid y Sevilla, en el que participarán 90 personas y que va a empezar el mes que viene. Por tanto, esperamos resultados para el año 2020 o 2021.

Ya para acabar, mencionar que los bNAbs no solo son útiles en el campo de las vacunas preventivas, sino que tienen un efecto sobre el sistema inmunitario y los estamos

EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH:
LA EXPERIENCIA DE IRSICAIXA EN LA INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO DE VACUNAS FRENTE AL VIH

combinando con vacunas y con agentes reactivadores de la latencia y parece que en primates también puede tener un efecto como vacuna terapéutica.

He intentado dar una pincelada muy rápida de todo lo que está en marcha, pero quiero que os quedéis con un mensaje: **estamos todavía en fases muy precoces de la investigación** (fase 1, 2...), nada de curación todavía: hay que trasladar este mensaje. Yo puedo ser responsable de lo que digo, pero no de lo que dicen los medios de comunicación. Debe quedar muy claro que, aunque hay luz, seguimos estando muy lejos. Yo tengo 41 años y espero retirarme viendo que la cura ha llegado, pero todavía queda mucho.

Entre las conclusiones, destacaría que, a pesar de la eficacia del tratamiento antirretroviral, existe una enorme urgencia en disponer de una vacuna frente al VIH, tanto

terapéutica como preventiva. También hay que destacar que la variabilidad y la rapidez con la que se escapa el virus frente a la presión inmunitaria es el principal motivo de este reto científico. No obstante, creo que las nuevas vacunas candidatas son prometedoras, los resultados en animales son alentadores y, además, algunos desarrollos están ya en fase clínica, con lo cual es cuestión de tiempo. Sin embargo, tampoco hay que perder de vista que el tratamiento antirretroviral es excelente, tanto que cualquier avance que consigamos tiene que superar eso. Es decir, al igual que una vacuna preventiva tiene que mejorar la PrEP, una vacuna terapéutica tiene que mejorar el tratamiento actual. No puedo emplear quimioterapias sin más para intentar curar el VIH, porque a las personas les está yendo muy bien con el tratamiento actual. Y, por último, señalar que es de gran importancia incluir a la comunidad del VIH en el diseño de ensayos clínicos.



**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

04

CONVERSANDO CON BEATRIZ MOTHE, INVESTIGADORA DE IRSICAIXA: LA CURACIÓN DEL VIH, ¿TAN CERCA, TAN LEJOS...?

DRA. BEATRIZ
MOTHE

IRSICAIXA



MODERADOR
**JUANSE
HERNÁNDEZ**

GRUPO DE TRABAJO SOBRE
TRATAMIENTOS DEL VIH (GTT-VIH)

Juanse Hernández (JS): Durante la conversación con Timothy Brown ha salido el tema del tratamiento mediático de la curación del VIH, un tema que realmente nos preocupa bastante. Tú eres investigadora y además médica y supongo que cada vez que sale una noticia sobre curación tendrás a muchos pacientes preguntándote: '¿Y esto para cuándo?'. A las organizaciones del VIH nos sucede lo mismo. Para ilustrar este tema, he seleccionado unas noticias que me gustaría comentar un poco contigo. La primera es del año 2015, y fue publicada en el suplemento ICON de *El País*. Se recoge una declaración del doctor Bonaventura Clotet, director de IrsiCaixa y también jefe de Beatriz Mothe. En el titular de la noticia se dice: 'Hemos curado el sida en simios; en 2020 esperamos curar a humanos' y en la

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto go**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

CONVERSANDO CON BEATRIZ MOTHE,
INVESTIGADORA DE IRSICAIXA: LA CURACIÓN DEL VIH,
¿TAN CERCA, TAN LEJOS...?

entradilla: 'Por qué 2015 será clave en la lucha contra el VIH, según Bonaventura Clotet, director de uno de los institutos de Investigación del Sida que más cerca está de esta meta'.

Esta otra noticia se publicó en la web de Informativos Telecinco, de la agencia de noticias Europa Press y también es del año 2015 y, en ella, se recoge una declaración del doctor Josep M^a Gatell que, en aquel momento, era el jefe de la Unidad de VIH del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona, que junto con el IrsiCaixa forma parte del programa catalán HIVACAT para la búsqueda de una vacuna contra el VIH. En la noticia se dice: 'Gatell afirma que la vacuna terapéutica contra el sida será realidad en unos años'. La última noticia es un poco más reciente, del año 2017 y dice: 'La vacuna contra el sida podría llegar en 5 o 10 años. España, líder en investigación contra la enfermedad'. Como vemos, se han publicado diversas noticias, algunas de ellas con declaraciones de los directores de los programas de investigación, en las que ponen claramente un horizonte temporal en la búsqueda de una vacuna contra el VIH.

También hubo otra muy interesante en la agencia EFE, que generó una gran confusión cuando apareció publicada. 'VIH: Indetectable en seis pacientes tras un trasplante de células madre'. Se refiere a un estudio con 6 pacientes con el VIH que se habían sometido a un trasplante de células madre pero que todavía estaban tomando tratamiento antirretroviral. Este titular suscitó mucha confusión.

Pasando a otra noticia, muy reciente, procedente de la CROI en relación con este nuevo caso de posible curación del paciente de Londres: 'Consideran curado a un segundo paciente de VIH doce años después de aparecer el primero'. Este sí podríamos considerarlo como un titular más o menos correcto. Y una noticia más: 'La cura del sida está más cerca: segundo caso mundial de remisión del virus'. Creo que la palabra 'remisión' está bien utilizada, es lo que podemos decir por ahora, pero es más dudoso que se pueda afirmar que la cura del sida está más cerca cuando se refiere a un tipo de intervención muy específica, para pacientes muy concretos (aquellos que han desarrollado un cáncer hematológico), que conlleva un riesgo muy elevado.

Asimismo, me gustaría mostraros las reacciones a ese anuncio del posible segundo caso de curación del VIH. Por un lado, un artículo de opinión que escribió Emilio de Benito, un periodista de *El País*, abiertamente seropositivo. Se titula: 'Un ensayo difícil de generalizar' y esgrime las razones por las que resulta realmente difícil implementar de forma generalizada una estrategia de ese tipo para todas las personas con el VIH. De Benito señala lo siguiente: 'Hay suficientes alternativas disponibles para evitar la transmisión (del VIH) sin tener que plantearse tratamientos genéticos o trasplantes de médula para los 40 millones de personas que tienen en la actualidad el VIH, la mayoría en países pobres, o el preservativo o que el infectado y/o su pareja tome la medicación adecuada. La mutación del CCR5 es muy interesante a nivel conceptual, pero para el día a día una pastilla va mucho

CONVERSANDO CON BEATRIZ MOTHE,
INVESTIGADORA DE IRSICAIXA: LA CURACIÓN DEL VIH,
¿TAN CERCA, TAN LEJOS...?

mejor'. Es decir que una intervención de estas características no sería viable por ahora, aunque sí nos puede dar muchas pistas sobre cómo se puede erradicar el VIH.

Por otro lado, también está este artículo de opinión que apareció en el *New York Times*, firmada por Gregg Gonsalves, un activista del VIH que quizá algunos de vosotros conoceréis porque estuvo en TAG (*Treatment Action Group*), una organización del VIH muy potente en EE UU, y también estuvo en *Act-Up New York* y ahora es profesor universitario de Salud Pública. En su artículo dice: 'Esto no es una cura para mi VIH'. Él lleva infectado muchos años, es un superviviente del VIH y afirma: 'Como investigadores y activistas, tenemos que concentrarnos con urgencia en lo que funciona, en superar las barreras para aumentar el acceso universal al tratamiento y la prevención, lo que requerirá de soluciones tanto científicas como políticas'. Un ejemplo de esto sería la aprobación y el acceso universal a la PrEP.

Dicho todo esto, os muestro una encuesta que hicimos en gTt-VIH en 2011 en la que preguntábamos: 'Después de 30 años de epidemia, ¿piensas que verás la curación del VIH?'. Un 63% de las personas encuestadas respondió: 'Sí, en la próxima década', que coincide con ese horizonte que parece que se ha convertido en una muletilla para decir que la fecha de la curación es *sine die*, porque no sabemos con exactitud cuándo será y ha quedado bien claro que estamos en fases muy iniciales.

Por lo tanto, la pregunta que nos ha hecho la audiencia de estas Jornadas y que traslada-

mos a Beatriz Mothe es: 'Llevamos años oyendo hablar de una posible vacuna que erradique el virus y tantas investigaciones que no llegaron a conseguirlo. En este momento, ¿hay una fecha que se aproxima a esa realidad? o ¿estamos creando falsas esperanzas entre las personas con el VIH?'. Me gustaría conocer tu opinión porque tú misma has dicho que te molesta que los medios de comunicación malinterpreten tus palabras. Pero, en ocasiones, las declaraciones se dan en radio o en televisión, con lo cual se trata de declaraciones textuales del investigador y, por tanto, no hay ninguna duda sobre qué es lo que quiere decir. Por esta razón, nos da la sensación de que muchas veces se está utilizando el plazo de los 10 años en cierto modo como estrategia de *marketing* para la investigación de la cura.

Beatriz Mothe (BM): Mi experiencia es que, antes de empezar una entrevista con un medio, pides que no te pregunten sobre la fecha, pero a los 2 minutos ya te están preguntando para cuándo. Lo cierto es que no lo sabemos..., ¿cómo se va a saber si todavía estamos en un estudio de fase 1?... Por tanto, si tienes que decir una fecha, podrías decir: 'a partir de 10 años', porque la evolución de los ensayos clínicos desde la fase 1 hasta la fase 3 pueden ser justamente esos 10 años. Es decir, si el estudio de fase 1 va bien, tendremos un estudio de fase 2 en 5 años y, en 10 años, estaremos en uno de fase 3. Por eso, se suele decir el horizonte de 10 años, pero pueden ser 20 o 30, realmente no lo sabemos. Y resulta muy difícil combatir estas tendencias sensacionalistas cuando tienes el periodista enfrente y solo se busca

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViIV para ONG

CONVERSANDO CON BEATRIZ MOTHE,
INVESTIGADORA DE IRSICAIXA: LA CURACIÓN DEL VIH,
¿TAN CERCA, TAN LEJOS...?

un titular y si le comentas: 'no lo he curado, esa persona está en remisión', te responde que la palabra 'remisión' no la puede poner en el titular porque no se entiende. Y entonces sale 'curación'. Del mismo modo, si dices: 'Tiene los reservorios indetectables', el periodista simplifica a: 'indetectable'. Y entonces, alguien me dice que ese término lleva a confusión...

Es posible que nosotros (los investigadores) estemos contribuyendo a crear falsas esperanzas y tenemos parte de responsabilidad en esto. La alternativa podría ser no hablar del tema, pero tampoco es la solución porque, al final, tenemos que explicar a la sociedad en qué se invierten todos esos millones en investigación. Creo que algo parecido podríamos encontrar en otros temas, como el cáncer. Si lees la prensa, ¿cuántas veces se ha curado el cáncer ya? Cada semana se cura el cáncer... pero en ratones. Es un equilibrio difícil.

Es cierto que estamos en un país en el que la comunicación científica es poco profesional, pero, por poner un poco de perspectiva, precisamente la noticia del paciente de Londres de la CROI la sacó el *New York Times* saltándose el embargo de la conferencia. Quiero decir que, a veces, criticamos mucho a los medios locales y luego resulta que el *New York Times* es el primero que se salta ese acuerdo de embargo. Es un tema complicado y me encanta que lo saquéis porque estoy totalmente de acuerdo en que hay que mejorar en este sentido y si tenéis una solución de cómo gestionarlo, me encantará oírla.

JS: Creo que se están haciendo varios intentos por mejorar esta situación. Por ejemplo, ANIS, la asociación de periodistas sanitarios y profesionales de la comunicación en salud de España, o AIES, la Asociación de Investigadores en eSalud, son buenos ejemplos de cómo mejorar la información y divulgación científica. También decías antes que había que decir al paciente que fuera al artículo original, pero normalmente un artículo suele ser muy técnico y poco accesible para la mayoría de personas legas.

BM: Bueno, al artículo o al comunicado de prensa. En el IrsiCaixa, cuando hablamos con los medios, siempre hacemos un comunicado de prensa y lo alojamos en nuestra web. Así que puedes ver el comunicado de prensa que nosotros mismos hemos hecho en donde se refleja con exactitud lo que queremos exponer. Es decir, quizá no hace falta leerse un artículo original, que puede tener un lenguaje muy técnico, pero un comunicado de prensa sí se puede leer.

JS: También quisiera añadir que hay determinadas organizaciones, como el Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt-VIH), que hace difusión científica para que la gente pueda entender todos los avances que se van produciendo en el VIH, tanto en la prevención como en el tratamiento, etc., con el propósito de democratizar el conocimiento científico.

Hablando sobre los retos de la investigación de la cura del VIH, has comentado antes que un aspecto importante en estos estudios sobre la cura funcional es evitar que se esta-

CONVERSANDO CON BEATRIZ MOTHE,
INVESTIGADORA DE IRSICAIXA: LA CURACIÓN DEL VIH,
¿TAN CERCA, TAN LEJOS...?

blezca el reservorio viral, o minimizarlo, y estas estrategias parten de un diagnóstico e inicio del tratamiento temprano tras la infección. Sin embargo, ¿qué ocurre con las personas que ya tienen el VIH desde hace mucho tiempo?, que es la pregunta que nos ha hecho llegar el público. Se habla mucho de infecciones recientes, de personas que empiezan el tratamiento de forma rápida, pero hay personas que nos dicen: 'A mí me diagnosticaron con 60 células CD4, ¿qué pasa con mi VIH? Debo tener un reservorio viral 'enorme', ¿qué pasa conmigo?'

BM: Totalmente de acuerdo y, de hecho, es el siguiente paso. El motivo de que los ensayos se estén haciendo en personas con infección aguda es porque es población más adecuada para su estudio. En cierto modo es algo injusto, ya que son personas que se acaban de diagnosticar y, probablemente, sería más justo probar vacunas o intervenciones curativas en alguien que lleve 30 años sufriendo la enfermedad. No obstante, las personas recién infectadas constituyen una población mucho más homogénea respecto a muchos factores: niveles de reservorio, evolución, respuesta inmunitaria, etc. Y, como estamos en una fase tan precoz de investigación, queremos intervenir allí donde tengamos más opciones de ver una señal. Porque si no vemos un efecto en la población con infección reciente por el VIH, no hace falta ir a la población con infección crónica. Sin embargo, si tienes éxito en la población recién infectada, el siguiente paso será la población crónica. En conclusión, la idea es probar el primer concepto de vacuna en la población más adecuada, en

el sentido en que es en la que más probabilidades hay de ver una respuesta. Pero quiero ser clara, si funciona en una población, funcionará en la otra, la vacuna estará diseñada para funcionar en pacientes agudos y crónicos.

JS: Pero, ¿tendrían que concluir todas las fases del ensayo en pacientes con infección reciente antes de empezar otro nuevo con población con infección crónica?

BM: No necesariamente. Es posible que, a medida que se pase a la fase 2 en población con infección reciente, se pueda ir haciendo la fase 1 en pacientes con infección crónica. Piensa que una vacuna para infección reciente no tiene ningún interés comercial, porque los 40 millones de infectados no son todos recientes. La población diana final es la población crónica.

JS: Otra pregunta que nos hace llegar el público, aunque ya lo has explicado en tu ponencia: '¿En qué medida el recuento de CD4 y la carga viral del paciente influyen en la participación en ensayos de curación del VIH?'

BM: Dado que es necesario realizar en algún momento una interrupción del tratamiento, la mayoría de los ensayos clínicos sobre la curación del VIH van a exigir que los participantes tengan niveles elevados de CD4 (hablamos de un recuento mínimo de 400 o 500 células/mm³) y que no hayan alcanzado un recuento nadir bajo (el nivel histórico de CD4 más bajo del paciente). Se ha aprendido mucho de ensayos de interrupción de

04

CONVERSANDO CON BEATRIZ MOTHE,
INVESTIGADORA DE IRSICAIXA: LA CURACIÓN DEL VIH,
¿TAN CERCA, TAN LEJOS...?



tratamiento, realizados hace muchos años, y sabemos que las interrupciones son más arriesgadas para la salud de las personas con niveles nadir bajos. Como tendrán que estar un tiempo sin tomar tratamiento para ver el efecto de la intervención curativa, en estos primeros ensayos clínicos la participación se limitaría a población que tenga niveles de CD4 altos en ese momento y con recuentos nadir también altos. En cuanto a la carga viral, la persona tiene que estar indetectable y, también importante, que no haya tomado las monoterapias que se daban al principio de la epidemia. No se puede haber tomado terapias subóptimas, el paciente tiene que haber recibido terapia triple, no puede haber interrumpido el tratamiento con anterioridad, el VIH tiene que haber

estado suprimido siempre... Como veis, estamos excluyendo a muchas personas y el motivo es el mismo de antes, en las primeras fases de estudio se busca una población ideal donde haya más posibilidades de encontrar un efecto.

JS: ¿La edad y/o la presencia de comorbilidades son criterios de exclusión en la investigación de la cura del VIH?

BM: El tema de la edad es un gran problema. Muchos pacientes se están haciendo mayores con el VIH, pero están envejeciendo bien y podrían participar en ensayos clínicos, pero la mayoría de estos estudios establecen una edad de corte de 60 años. Como decíamos antes, si se demuestra que la intervención

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViiV para ONG

CONVERSANDO CON BEATRIZ MOTHE,
INVESTIGADORA DE IRSICAIXA: LA CURACIÓN DEL VIH,
¿TAN CERCA, TAN LEJOS...?

tiene éxito, se extenderá a todas las personas, pero en la mayoría de los ensayos iniciales, el criterio de edad llega a 55-60 años. De hecho, personalmente en uno de los ensayos conseguí ampliar el límite a 60 años, porque el corte inicial era a 55. En cuanto a comorbilidades, la mayoría se refiere a cánceres y enfermedades inmunitarias.

JS: ¿En qué medida la investigación genética está variando la investigación de la cura del VIH?

BM: En nuestro caso, sobre todo nos importa el tema del HLA, este DNI celular del que os he hablado en mi charla, porque hay alguna configuración del HLA que ayuda a controlar la infección y es importante tener esto en cuenta. Respecto a la terapia génica, se trata de un tema muy llamativo, pero a día de hoy le veo poca trayectoria a corto plazo. A largo plazo, es posible que consiga éxitos, pero considero que todavía está muy lejos.

JS: ¿La cura del VIH será una estrategia estándar o una estrategia individualizada?

BM: Creo que para luchar contra la epidemia tiene que ser una estrategia estándar. Pero es cierto que se están probando algunos conceptos de vacunas personalizadas (como ocurre en el caso del cáncer) teniendo en cuenta el HLA y la respuesta previa al VIH que hayas producido. Sin embargo, el concepto de vacunas personalizadas frente al VIH es para mí una contradicción en una epidemia que afecta a 40 millones de personas. En mi opinión, lo que va a llegar, si llega, tiene que ser una estrategia estándar.

JS: Pasamos ahora a aspectos éticos y de participación comunitaria. Por supuesto, conoces el término de Investigación e Innovación Responsable (RRI, en sus siglas en inglés). Es un nuevo enfoque de investigación que pretende reducir la brecha existente entre la comunidad científica y la sociedad, haciendo que todos los agentes implicados participen en todo el proceso de investigación e innovación. Esto implica investigadores, compañías farmacéuticas, ONG, responsables de tomar decisiones políticas, etc. y entre todos construir la ciencia. Y, por supuesto, incluye la participación activa de la comunidad del VIH. Es un concepto que se ha puesto muy de moda en los últimos tiempos, porque muchos programas de la Comisión Europea ya obligan a incluir este nuevo enfoque en la ciencia. En los centros o grupos de investigación en los que trabajas, ¿existe algún Consejo Asesor Comunitario (CAC)? En caso afirmativo, ¿puedes explicar su composición y su función?

BM: La respuesta es sí y, de hecho, tú formas parte de él, al igual que también participan representantes de diferentes ONG. Este Consejo se constituyó cuando se creó el programa HIVACAT en 2008 y, básicamente, lo que hacemos es reunirnos unas cuatro o cinco veces al año para tratar diversos aspectos clave que van desde el diseño hasta los consentimientos informados, para incluir el punto de vista de la comunidad. Esta estrategia tiene sentido, no se percibe como muy invasiva y genera un buen debate.

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViV para ONG

CONVERSANDO CON BEATRIZ MOTHE,
INVESTIGADORA DE IRSICAIXA: LA CURACIÓN DEL VIH,
¿TAN CERCA, TAN LEJOS...?

JS: Entre el público contamos con la presencia Joaquim Roqueta, de la organización Gais Positius, que forma parte del CAC del HIVACAT, ¿podrías compartir tu experiencia?

Joaquim Roqueta: En ese Consejo Asesor Comunitario también hay compañeros de diversas entidades comunitarias, así como representantes de Salud Pública de la administración local y autonómica. En mi opinión, es muy importante el CAC para establecer el diálogo necesario entre la comunidad científica y la comunidad de personas infectadas por el VIH o en riesgo de adquirirlo y profesionales que están trabajando y, también, personas que tienen que tomar decisiones, como es el Departament de Salut o la Agència de Salut Pública de Barcelona. Es relevante porque se tratan todos los temas relacionados con los aspectos éticos, como los consentimientos informados. Y se baja un poco el nivel científico para que nosotros también aportemos la visión que tenemos del día a día.

JS: Quisiera añadir aquí que es una lástima que esta experiencia del CAC del HIVACAT, que está funcionando muy bien, no se pueda llevar a cabo también con la investigación y desarrollo de fármacos del VIH. En este país la legislación, por un lado, y los controles de los propios laboratorios farmacéuticos, por el otro, no nos dejan tener este diálogo fluido y científico entre la comunidad del VIH y la industria farmacéutica que desarrolla los medicamentos. Esto tendría que cambiar alguna vez.

Retomando las preguntas, nos gustaría saber si en los ensayos de curación del VIH se tiene

en cuenta el enfoque de género y la representación de diferentes subpoblaciones.

BM: Por supuesto, se intenta que las diferentes subpoblaciones estén representadas. En cuanto a las mujeres, en el HIVACAT hay dos o tres representantes mujeres y el tema siempre está ahí: 'quiero mujeres en los ensayos clínicos', y yo les respondo que a mí también me gustaría, pero ellas no quieren entrar. Lo intentamos, pero es complicado y al final los pacientes son los que son y los que quieren participar son los que son. No las excluimos voluntariamente, por supuesto. Yo también soy mujer y me encantaría que hubiera más mujeres en los ensayos. También estamos hablando de que son estudios de fase 1 (en los que se prueba la seguridad de la intervención en humanos) donde no sabemos si puede existir algún efecto teratogénico (que afecte al feto), por ejemplo, lo que obliga a tener un control de los potenciales embarazos y resulta más complejo. Esto obliga a las mujeres a tomar muchas medidas anticonceptivas, lo que lleva a que muchas prefieran no participar. De todos modos, que yo en mi estudio de 20 personas tenga a dos mujeres queda muy bonito sobre el papel, pero complica mucho el ensayo y, de hecho, probablemente los datos de esas dos mujeres no los voy a poder analizar, porque su respuesta, aunque será muy diferente, tampoco será representativa de las mujeres. Por eso, más que intentar que haya una mayor participación de mujeres en un estudio, lo que se debería hacer son estudios específicos para mujeres, porque se comportan de forma diferente. Inmunitariamente, su respuesta es muy diferente.

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

CONVERSANDO CON BEATRIZ MOTHE,
INVESTIGADORA DE IRSICAIXA: LA CURACIÓN DEL VIH,
¿TAN CERCA, TAN LEJOS...?

JS: Me gustaría escuchar la opinión de alguna compañera al respecto.

Carmen Martín: También creo que se debe favorecer la participación de las mujeres, porque si estas ya tienen un retraso diagnóstico y, además, en los centros donde se efectúa la inscripción o en los centros comunitarios las pruebas se les realizan de forma mayoritaria a los hombres, ¿cómo se puede favorecer que las mujeres participen en esos ensayos? Que somos diferentes, claro, pero hay que hacer algo.

BM: ¿Cómo favorecer que haya mujeres en mi ensayo clínico? Claro, si mis criterios de inclusión son que sea una infección reciente y tratada precozmente, en mi cohorte de 270 personas tengo 2 mujeres. Y las he incluido a ambas, pero son dos entre 270 participantes.

JS: Quizá Carmen se refiere también a utilizar como puntos de reclutamiento para el estudio a otros tipos de centros comunitarios donde se realiza el cribado del VIH además de los que van dirigido a hombres gais, bisexuales y otros hombres que practican sexo con hombres (HSH).

BM: Ya lo estamos haciendo, en mi unidad del VIH del Hospital Germans Trias i Pujol acuden personas con infección por el VIH reciente de diferentes centros de cribado del VIH; pero al final, de 270 personas que he inscrito en 4 años, solo había dos chicas con infección reciente que recibieron tratamiento temprano. En este caso, el problema es lo que hemos dicho, que muchas mujeres se diagnostican de forma tardía. Yo no hago diagnósticos, el diagnóstico lo hacéis voso-

tros. A mí me llegan las personas ya diagnosticadas y, de forma desafortunada, las mujeres no están siendo diagnosticadas de modo precoz. Por tanto, no van a estar en las cohortes de población con infección reciente, por mucho que yo quiera incluirlas.

JS: Cierto. Más allá de la participación en estos ensayos de curación, lo que hay que hacer es promover el diagnóstico precoz entre las mujeres. También nos gustaría saber cómo se garantiza en los ensayos clínicos en los que trabajas la seguridad de las parejas sin el VIH de los participantes durante la fase de interrupción del tratamiento. Probablemente sepas que de forma reciente ha sido publicado un caso en Francia de un participante en un ensayo de curación del VIH que, durante la fase de interrupción del tratamiento, experimentó un aumento de la carga viral y transmitió el virus por vía sexual a una mujer que era su pareja.

BM: Te traslado la pregunta, ¿cómo lo harías tú?

JS: En este caso yo lo tengo clarísimo, proporcionaría profilaxis preexposición frente al VIH a las parejas.

BM: Eso es lo que nos habéis dicho desde la comunidad y es lo que hemos hecho. Se ha obligado a los promotores del estudio a que garanticen que, en los nuevos ensayos en los que haya una interrupción del tratamiento, se proporcione la PrEP a las parejas. De hecho, tenemos una reunión con BCN Checkpoint esta próxima semana para poder ofrecer la PrEP en uno de los ensayos clínicos en los que va a haber interrupción

CONVERSANDO CON BEATRIZ MOTHE, INVESTIGADORA DE IRSICAIXA: LA CURACIÓN DEL VIH, ¿TAN CERCA, TAN LEJOS...?

del tratamiento. El problema es cómo lo vamos a gestionar, ya que la PrEP no está disponible todavía en España y resulta complicado ofrecerla a una persona que no es el participante de un ensayo clínico, sino la pareja de alguien que sí lo es. Desde el punto de vista de la gestión del estudio, ¿qué podemos hacer?, ¿lo incluimos en el ensayo clínico como pareja?, ¿qué control le hago?, ¿cuándo le empiezo a dar la PrEP? Hay un montón de cuestiones y nosotros somos los primeros que las queremos ofrecer. Hemos convencido a los patrocinadores de los ensayos actuales que tienen que ofrecer la PrEP y ahora vamos a ver cómo implementarla para evitar posibles infecciones. Por supuesto, la interrupción del tratamiento entraña un riesgo que no podemos controlar al 100% y este riesgo se explica a los participantes, pero está claro que la PrEP contribuiría a minimizarlo.

JS: ¿Cómo valoras la financiación de la investigación de la cura del VIH en España? ¿Cómo valoras la experiencia de los partenariados público-privados en la investigación de la cura del VIH?

BM: En cuanto a la financiación pública, es fatal, pésima. No hay mucho más que añadir. Por lo que respecta a los partenariados, en nuestro caso, nos ha permitido sobrevivir. Es un modelo viable, que hay que favorecer, porque en este país no va a venir el gobierno a financiarnos como necesitamos y solo hemos podido seguir adelante gracias a los partenariados público-privados. Los organismos privados que dan dinero nos están permitiendo hacer lo que hacemos porque el gobierno no financia lo suficiente. Es una vía como cualquier otra.

JS: La participación del sector privado en la investigación y desarrollo de la cura del VIH (preventiva y funcional), ¿podría suponer un obstáculo para que sea universal una vez esté disponible?

BM: No lo creo. Es como decir que si una compañía desarrolla un fármaco puede ser un impedimento para que acceda a él todo el mundo. La compañía farmacéutica es la primera que, si eso funciona, va a querer que se comercialice. Sucedería lo mismo con las vacunas del VIH.

MÁS ALLÁ DE LA SUPRESIÓN VIRAL: EL CUARTO 90 Y CÓMO MEDIRLO

**DR. JEFFREY
LAZARUS**

ISGLOBAL, HOSPITAL CLÍNIC,
UNIVERSITAT DE BARCELONA



Hace ya unos cinco años que el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA) lanzó la 'Acción acelerada: pongamos fin a la epidemia de sida para 2030', entre cuyas metas que se deberían cumplir para 2020 se incluye el objetivo 90-90-90. Este objetivo consiste en conseguir que el 90% de las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico; que el 90% de las personas que conocen su diagnóstico accedan al tratamiento; y que el 90% que tengan acceso a él, logren una supresión viral efectiva.

Sin embargo, algunas personas se plantearon que, cuando se alcanzase el objetivo de la supresión de la carga viral, los gobiernos iban a dejar de centrarse en el VIH y no iban a prestar atención a la situación de las personas que siguen viviendo con esta infección con carga viral indetectable, pero que también tienen otros problemas específicos. Por este motivo, un grupo de investigadores europeos propusimos la idea de introducir un 'cuarto 90' en la respuesta frente al VIH, la calidad de vida, y eso trajo consigo la gran pregunta: cómo se define la calidad de vida y qué es el 'cuarto 90'.

Siempre es importante recordar de dónde venimos y, así, cuando llevábamos más o menos una década de epidemia, el gran problema en el momento era que no había medicamentos eficaces disponibles y la atención se centraba, básicamente, en el tratamiento de las infecciones oportunistas y los cuidados paliativos. Luego llegó la terapia antirretroviral y el reto era hacer llegar el tratamiento al mayor número de personas posibles. De hecho, este trabajo todavía

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

sigue necesitándose, ya que muchos países tienen aún poca cobertura de tratamiento antirretroviral. Luego entramos en la tercera década de la epidemia, donde todavía estamos, en la cual impera una visión más a largo plazo. Ahora nos enfrentamos a la realidad de vivir con el VIH, con tratamientos más eficaces y más fáciles de tolerar y de tomar, pero también donde existen otros retos asociados con la mayor esperanza de vida de los pacientes.

No me voy a centrar mucho en el pasado, pero es importante destacar aquí de dónde venimos, dónde nos encontramos ahora y cuáles son los objetivos que deberíamos alcanzar, según la OMS y ONUSIDA. En el año 2000 había menos de 1 millón de personas en todo el mundo en tratamiento antirretroviral. En 2017, esa cifra ya es de unos 22 millones y, para el año que viene, la idea es llegar a 30 millones o más. Esto todavía dejaría a mucha gente sin tratamiento, sabemos que hay un gran porcentaje de personas que no están diagnosticadas aún, pero estos son los objetivos mundiales. Es interesante leer el informe de ONUSIDA y ver el pasado, el presente y el futuro del tratamiento, de la prevención y también de las inversiones.

En la Estrategia Mundial del Sector de la salud frente al VIH 2016-2021 de la OMS se incluyen 15 objetivos a alcanzar para el año 2020⁹:

⁹ Gupta RK, et al. Sustained HIV-1 remission following homozygous CCR5 delta32 allogeneic HSCT. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4-7 March 2019, Seattle. Late breaker oral abstract 29 LB.

Muertes relacionadas con el VIH:

1. Reducir el número de muertes relacionadas con el VIH en todo el mundo a menos de 500.000.
2. Reducir en un 75% el número de muertes por tuberculosis entre las personas infectadas por el VIH.
3. Reducir en un 10% los fallecimientos por hepatitis B y C entre las personas coinfectadas por el VIH, en consonancia con las metas de mortalidad fijadas para todas las personas con hepatitis B y C crónicas.

Pruebas de detección y tratamiento:

4. Garantizar que el 90% de las personas infectadas por el VIH conozcan su estado serológico.
5. Garantizar que el 90% de las personas a las que se les ha diagnosticado VIH reciban tratamiento antirretroviral.
6. Garantizar que el 90% de las personas infectadas por el VIH y que están en tratamiento logren la reducción de las concentraciones víricas hasta niveles muy bajos.

Prevención:

7. Reducir el número de nuevas infecciones por el VIH en todo el mundo a menos de 500.000.
8. Reducir a cero las nuevas infecciones entre los lactantes.

05

MÁS ALLÁ DE LA SUPRESIÓN VIRAL: EL CUARTO 90 Y CÓMO MEDIRLO

Discriminación:

9. Derogar todas las leyes, reglamentaciones y políticas discriminatorias relacionadas con el VIH y eliminar la discriminación asociada a esta infección en todos los entornos, en especial en el sanitario.

10. Lograr que el 90% de las personas infectadas por el VIH y de las poblaciones clave no tengan que informar de que han sufrido discriminación en el sector de la salud.

Sostenibilidad financiera:

11. Garantizar la protección del riesgo financiero para el 90% de todas las personas que viven con el VIH.

12. Garantizar las inversiones nacionales en países de ingresos medios-altos del 95% de las necesidades nacionales

para el VIH/sida y una inversión internacional anual de 12.700 millones de dólares en los países de ingresos medios-bajos.

13. Asegurar que todos los países han integrado los servicios esenciales para el VIH de contratos de financiación nacionales de salud.

Innovación:

14. Aumentar las investigaciones y el desarrollo de vacunas y medicamentos frente al VIH para utilizarlos en el tratamiento y la prevención.

15. Lograr que el 90% de los países ofrezcan servicios de salud integrados que abarquen el VIH, la tuberculosis, las hepatitis B y C, la salud reproductiva y las infecciones de transmisión sexual.

No los voy a repasar todos, pero sí quiero destacar los objetivos más importantes en relación con el nuevo paradigma del 'cuarto 90' y la calidad de vida. Los objetivos de la estrategia recogen el objetivo 90-90-90 de ONUSIDA. Además, en la estrategia de la OMS, se habla también del problema del estigma y la discriminación y se propone la derogación de todas las leyes, reglamentos y políticas discriminatorios relacionados con el VIH.

Cuando asistí al congreso de SEISIDA hace 2 años en Sevilla, me llamó mucho la atención que en las leyes españolas aún se prohibía

que personas con el VIH pudieran acceder a las fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado. Todo eso cambió el pasado mes de noviembre, pero a mi juicio se ha tardado mucho tiempo en conseguirlo. No hay que olvidar que la discriminación en las leyes y en las regulaciones políticas fomenta el estigma. Muchas veces hablamos de llegar a un nivel de 'cero estigma', pero no vamos a poder eliminarlo si no derogamos primero las leyes discriminatorias.

También la estrategia de la OMS habla de lo que ellos denominan 'innovación', pero para ellos la innovación es empezar a integrar los

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViiV para ONG

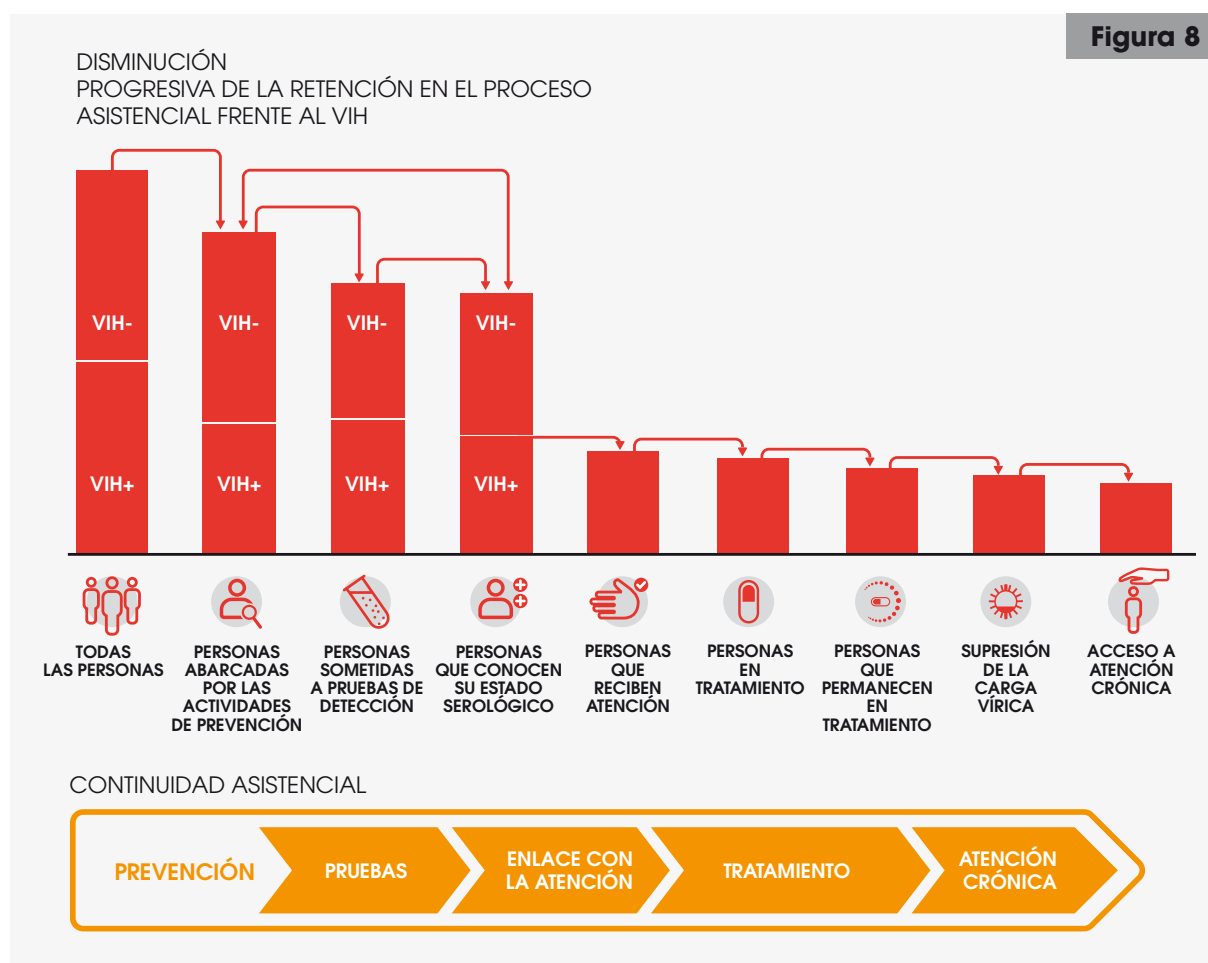
05

MÁS ALLÁ DE LA SUPRESIÓN VIRAL: EL CUARTO 90 Y CÓMO MEDIRLO

servicios. Aquí se habla de lograr que el 90% de los países ofrezcan servicios de salud integrados que abarquen el VIH, la tuberculosis, las hepatitis, la salud reproductiva y las enfermedades de transmisión sexual. Diría que, hoy en día, tenemos que ir más allá de eso y también pensar en las enfermedades no transmisibles (o enfermedades no comunicables y enfermedades crónicas), cómo podemos integrar y mejorar esos servicios. Hay gente trabajando en cómo

integrar, cómo cambiar y cómo mejorar los sistemas sanitarios para que se pueden integrar y eso es un punto muy necesario para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La OMS también destaca la importancia de pensar en la continuidad asistencial. En la **figura 8**, se puede ver un esquema organizativo que nos ayuda a entender cómo vamos combatiendo esta epidemia.



Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViV para ONG

En la figura 8 se representa la cascada del VIH, empezando por todas las personas con el VIH, diagnosticadas y no diagnosticadas, de ahí tenemos el porcentaje de las que han sido diagnosticadas, las que están siendo tratadas, las que están retenidas en el tratamiento y las que tienen carga viral indetectable. Este esquema se utiliza en España a escala nacional, pero también hay que utilizarlo en cada comunidad autónoma, en cada ciudad y en cada hospital para entender bien dónde están las brechas asistenciales y cómo podemos intervenir para llegar a tener a todas las personas con el virus suprimido y, al final, tener el acceso al cuidado crónico.

Este concepto fue una de las innovaciones de la OMS que ya, en 2016, afirmaba que teníamos que pensar más allá de la supresión de la carga viral del VIH. Sin embargo, aparte de ponerlo en el esquema, la estrategia habla muy poco de qué tenemos que hacer de forma específica y de ahí la idea del 'cuarto 90' y el trabajo que estamos haciendo todos para estudiarlo, definirlo y, en última instancia, para medirlo.

Me gustaría poner algunos ejemplos de cómo se puede utilizar este esquema organizativo a nivel nacional y, para ello, he elegido el ejemplo de Suiza. En este país, según sus últimos datos, solo el 67% de las personas con el VIH tienen carga viral indetectable. Es decir, incluso países bien organizados, pequeños y que han ofrecido un acceso libre al tratamiento durante mucho tiempo siguen teniendo sus problemas. Cuando se hace el análisis de quiénes son las personas que se

están quedando fuera, se ve que hay muchas poblaciones vulnerables y marginadas que tienen un difícil acceso a los servicios y, a su vez, los servicios dicen que es difícil llegar a estas personas.

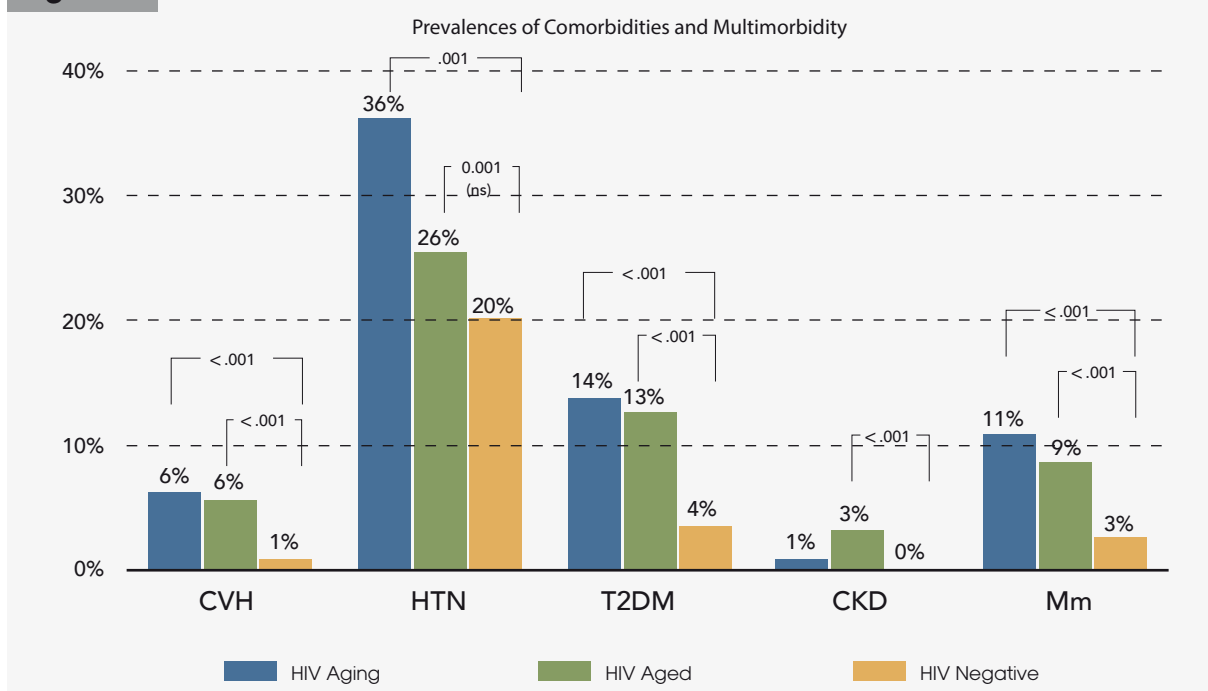
Hace tiempo que en mis intervenciones públicas hago unas preguntas que creo son fundamentales. Por ejemplo, ¿se conocen las principales causas de ingreso hospitalario de las personas con el VIH en España? Se trata de una pregunta muy básica y el gobierno y los que trabajamos en el campo del VIH deberíamos saber los motivos por los que estas personas están entrando al hospital. No lo sabemos porque no estamos recogiendo estos datos ni a escala de la comunidades autónomas ni a escala nacional. Me sigue asombrando que no se sepa la respuesta correcta en ningún país. Los datos en España proceden de la Cohorte de la Red de Investigación en Sida (CoRIS), de los estudios de cohorte, y eso nos da un buen reflejo de lo que está pasando en el país, pero lo cierto es que no estamos recogiendo estos datos a nivel nacional.

Otra pregunta: ¿creen que las personas con el VIH están recibiendo los servicios que necesitan para prevenir y tratar las comorbilidades asociadas a su enfermedad? Esto es más subjetivo, ya que todo puede mejorarse, pero espero que llegue el día en que todos respondan que sí. Al principio de la epidemia tampoco había acceso universal al tratamiento, incluso había países europeos que todavía no tenían los tratamientos. Ahora sí lo hay, pero existen muchos problemas y podría mejorarse la situación.

05

MÁS ALLÁ DE LA SUPRESIÓN VIRAL: EL CUARTO 90 Y CÓMO MEDIRLO

Figura 9



El tema de las comorbilidades es uno de los grandes problemas actualmente en el ámbito del VIH. De hecho, en este tema estamos en el mismo punto que nos encontrábamos en el ámbito del VIH hace incluso 20 años atrás. El riesgo de sufrir otras enfermedades es mayor en personas con el VIH porque casi todas han empezado el tratamiento tarde. Cabe señalar que esto no es necesariamente culpa del sistema, ya que hay que recordar que las recomendaciones en esa época eran distintas de las actuales. Ahora sabemos que tras el diagnóstico es aconsejable empezar el tratamiento cuanto antes, pero en esa época había que esperar hasta que los CD4 bajasen por debajo de un determinado umbral.

A pesar del tratamiento y el control viral, nos encontramos que en la actualidad hay problemas cardiovasculares, diabetes, hipertensión, etc. que son más habituales en personas con el VIH que en la población general, como puede verse en la **figura 9¹⁰**. La buena noticia es que todas las personas diagnosticadas que estén tomando tratamiento están siendo atendidas en el sistema sanitario, por lo que existe una mayor posibilidad de diagnosticar estas enfermedades de forma precoz. De todos modos, no creo que

¹⁰ Guaraldi G., et al. Aging with HIV vs. HIV Seroconversion at Older Age: A Diverse Population with Distinct Comorbidity Profiles. PLoS ONE. 2015;10(4): e0118531. doi:10.1371/journal.pone.0118531

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViV para ONG

eso se esté produciendo al nivel que tendría que producirse y esto constituye uno de nuestros grandes retos.

Otro reto que hay sobre la mesa sería la salud sexual y reproductiva. Hay personas con el VIH que quieren tener hijos y crear una familia. Me gustaría poner de ejemplo un caso que me afectó mucho personalmente, el de Mario Cascio, vicepresidente del Grupo Europeo sobre Tratamientos del Sida (EATG, en sus siglas en inglés). Hace muchos años, le dijo a su médico que él y su pareja deseaban tener un hijo y este les respondió que tener un hijo era una muy mala idea, ya que iba a morir muy joven y dejaría a su mujer viuda. A pesar de ello, Mario y su pareja decidieron tenerlo de todas formas. Mario me envió una foto con su hijo y me dijo que la difundiera para que lo que le pasó a él no sucediera a otras personas con el VIH.

Volviendo a la OMS y los retos en salud en personas con el VIH, incluyendo la supresión de la carga viral, este organismo dice que el riesgo de que las personas con el VIH desarrollen enfermedades no transmisibles está aumentado debido a la edad. Todos estamos envejeciendo y, por ahora, no podemos hacer nada al respecto, pero estas personas tienen el doble reto de vivir con el VIH y de envejecer a la vez. Es un fenómeno que no se había producido con anterioridad, por lo que ahora hay que pensar en nuevos enfoques. Esto es lo que aborda también el 'cuarto 90' cuyo objetivo final es que la calidad de las intervenciones en el VIH se mida por su capacidad para mejorar la salud y el bienestar de las personas. No se está prestando la suficiente atención a las consecuencias a

largo plazo en la salud ni en la calidad de vida y el objetivo 90-90-90 destaca la necesidad de abordar la calidad de vida en los resultados en salud más allá de la supresión de la carga viral.

Con relación al envejecimiento, mencionar que hay estudios que muestran de forma clara que el perfil de edad de la población con el VIH está cambiando. Al inicio de la epidemia, afectaba fundamentalmente a los jóvenes. En la actualidad, la mediana de edad de esta población y la mediana de edad en el momento del diagnóstico son mayores. Por ejemplo, los datos de una clínica en Italia revelan que la edad de diagnóstico pasó de 35 a 43 años entre 2003 y 2012 y es probable que la edad sea aún mayor ahora¹¹ (véase **figura 10**).

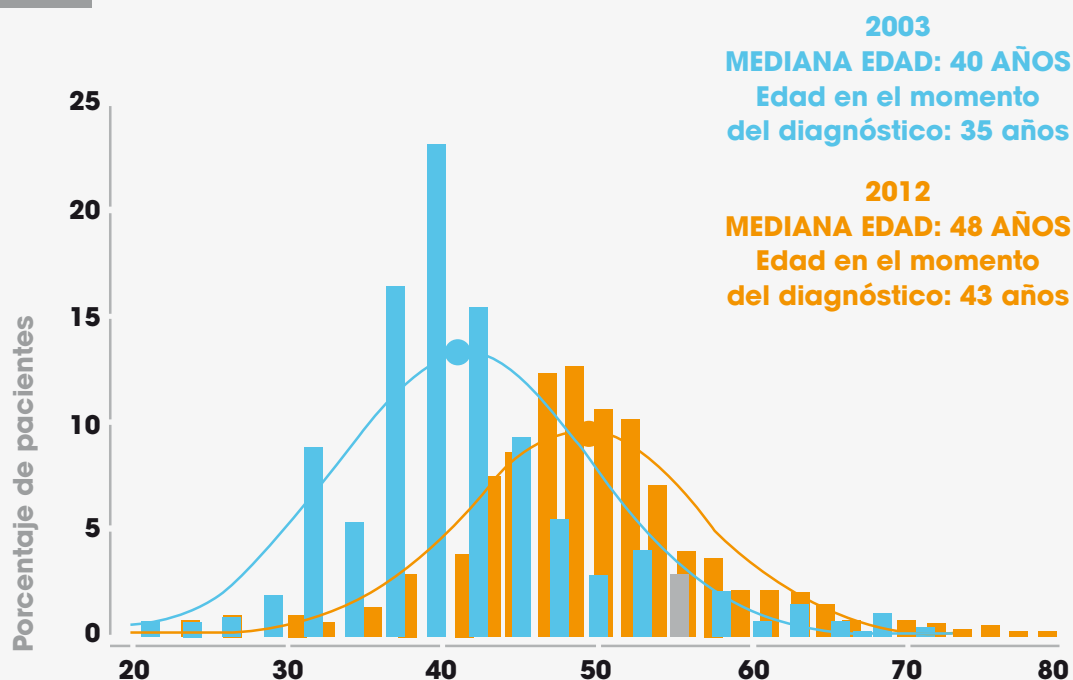
Todavía existen muchos retos en la lucha contra el VIH: reducir el número de nuevas infecciones, incrementar el diagnóstico, promover el diagnóstico precoz o mejorar el apoyo a grupos en situación de riesgo de infección. A esto se suma el hecho de que la cronicidad del VIH conlleva a su vez nuevos problemas, ya que, como se ha mencionado, no se trata simplemente de prolongar la vida, hoy tenemos que garantizar una buena calidad de vida. Esto está empezando a abordarse con el desarrollo de políticas mundiales, pero es un proceso muy lento, aunque ahora parece estar ganando un poco de fuerza.

¹¹ Guaraldi G, et al. Aging with HIV vs HIV seroconversion at older age: a diverse population with distinct comorbidity profiles. 4th International Workshop on HIV & Aging 2013. Available at: http://regist2.virology-education.com/2013/4hivaging/docs/21_-Guaraldi.pdf

05

MÁS ALLÁ DE LA SUPRESIÓN VIRAL: EL CUARTO 90 Y CÓMO MEDIRLO

Figura 10



Midiendo los avances en los cuidados de las personas con el VIH

Para medir los avances en los cuidados del VIH, necesitamos unos indicadores. Si no se realiza una cuantificación, no podemos comparar dónde estábamos antes y adónde queremos ir. Y también se hace más complicado presionar a los gobiernos y políticos para introducir cambios si no tenemos datos objetivos. Una vez que se empieza a medir, los gobiernos, por lo general, comienzan a prestar más atención para no quedarse atrás.

Existen indicadores para medir la respuesta al VIH como los presentes en las guías de la OMS o de ONUSIDA y en Europa también tenemos la guía del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC, en sus siglas en inglés), la agencia de la Comisión Europea que mide la respuesta frente al VIH. También hay que mencionar la declaración de Dublín de 2004, que es un documento muy importante. Ese año, a iniciativa de la Unión Europea, todos los países de la Región de Europa y Asia Central de la OMS (unos 53 países) se reunieron en Dublín (Irlanda) y publicaron una declaración de cooperación en la respuesta frente al VIH. Precisamente en la Declaración, los

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViIV para ONG

firmantes se comprometen a monitorizar la implementación. En consecuencia, un grupo de ONG fue a hablar con la OMS para ver cómo se podía hacer y así nació el sistema de monitorización del VIH en Europa, conocido como Dublin HIV Monitoring System. Es decir, que las ONG han desempeñado un papel importante para impulsar el estudio del VIH en Europa. Ya existía un sistema global de seguimiento, pero no estaba bien formulado para la situación europea, que era bastante distinta a la situación en África, por ejemplo.

Volviendo a la Declaración de Dublín, en ella se habla de combatir el estigma y la discriminación hacia las personas con el VIH y también de aumentar el acceso a tratamientos paliativos, apoyo psicosocial, ayudas a la vivienda y otros servicios sociales. Por tanto, esta idea del 'cuarto 90' realmente nació con los gobiernos europeos ya en 2004 y nuestro trabajo es ir a nuestros gobiernos y recordarles lo que firmaron hace 15 años, y también que había un compromiso de monitorizar y evaluar la implementación de esos compromisos. En la declaración se habla asimismo de mejorar la calidad de vida, otro concepto que vemos que ya lleva también 15 años en los documentos internacionales, a pesar de que en la práctica nadie habla de esto.

Basándose en cuatro guías actuales mundiales y europeas, un grupo de investigadores evaluó la monitorización en varios sistemas de salud de 15 comorbilidades asociadas al VIH (pero no definitorias de sida)¹². En sus resultados, comprobaron que 8 de las 15 comorbilidades no se mencionaban en

ninguna de las cuatro guías, pero es que incluso las guías no entraban en mucho detalle en algunas de las sí mencionadas (**Tabla 2**).

Esto nos lleva a preguntarnos cómo deberíamos medir los avances en este nuevo paradigma del 'cuarto 90'; tenemos que entender qué queremos saber ahora, hoy en día. Creo que, de una u otra manera, no es tan fácil de medir como los primeros tres 90 y habría que dividirlo incluso en cuatro apartados: **1)** indicadores de comorbilidades clave; **2)** pensar en los instrumentos válidos para medir la calidad de vida relacionada con la salud; **3)** indicadores de discriminación en el sistema sanitario (ya que se trata de un ámbito donde podemos realizar buenas medidas y donde no deberíamos tener ninguna discriminación); y **4)** un apartado de 'otros' donde incluiríamos otros aspectos que queremos medir. Todavía estamos en una fase en que podemos influir sobre las agencias internacionales y los gobiernos sobre qué aspectos se van a monitorizar.

Abordando esta pregunta hemos iniciado un estudio piloto que se realizó de abril a junio de 2018 en el que preguntamos a gobiernos y expertos qué se está haciendo exactamente en la actualidad en Europa, ¿están los sistemas de salud monitorizando de forma efectiva el amplio espectro de la problemática?

¹² Safreed-Harmon K, Pericàs J, Kall M, Davidovich U; del Amo J; Lazarus, J; Anderson J. An assessment of how effectively health systems monitor HIV-associated comorbidities, using current global and European frameworks. Journal of the International AIDS Society 2018,21(S8):e25187. Abstract P215.

05

MÁS ALLÁ DE LA SUPRESIÓN VIRAL: EL CUARTO 90 Y CÓMO MEDIRLO

Tabla 2

Table 1. Comorbidities addressed in four major monitoring frameworks

	Global AIDS Monitoring ¹		Global Fund Framework ²		PEPFAR MER 2.0		Dublin Declaration Monitoring	
	Access to services monitored	Comorbidity burden monitored	Access to services monitored	Comorbidity burden monitored	Access to services monitored	Comorbidity burden monitored	Access to services monitored	Comorbidity burden monitored
Bacterial and viral infections (excluding bacterial STIs)	C	C	C	C	C	C	B ¹	C
Bacterial STIs (chlamydia, gonorrhea and syphilis)	B ⁴	B ⁵	C	B ⁴	C	C	A	C
Cardiovascular	B	C	C	C	C	C	B	C
Drug toxicities	C	A	C	C	C	C	C	C
Liver (including HBV, HCV)	B ⁷	B ⁷	C	C	C	C	A	C
Malnutrition/wasting	B	C	C	C	C	C	B ¹	C
Psychiatric	B	C	C	C	C	C	A	C

Table 2. Comorbidities not addressed in four major monitoring frameworks

	Global AIDS Monitoring ¹		Global Fund Framework ²		PEPFAR MER 2.0		Dublin Declaration Monitoring	
	Access to services monitored	Comorbidity burden monitored	Access to services monitored	Comorbidity burden monitored	Access to services monitored	Comorbidity burden monitored	Access to services monitored	Comorbidity burden monitored
Digestive	C	C	C	C	C	C	C	C
Endocrine/metabolic	C	C	C	C	C	C	C	C
Haematological	C	C	C	C	C	C	C	C
Malignancies	C	C	C	C	C	C	C	C
Neurological	C	C	C	C	C	C	C	C
Parasitic infections (including malaria)	C	C	C ³	C ³	C	C	C	C
Renal	C	C	C	C	C	C	C	C
Respiratory	C	C	C	C	C	C	C	C

A = addressed comprehensively
B = addressed but not comprehensively
C = not addressed

STIs = sexually transmitted infections, HBV = hepatitis B virus, HCV = hepatitis C virus

1. Indicators in National Commitments and Policy Instrument were included in screening.
2. Content related to core indicators was screened, but not content related to module descriptions.
3. Addresses hepatitis A and hepatitis B vaccination for men who have sex with men.
4. Addresses syphilis in pregnant women.
5. Addresses syphilis in pregnant women, sex workers and men who have sex with men.
6. Addresses syphilis.
7. Addresses only hepatitis B virus and hepatitis C virus.
8. Addresses smoking cessation, nutrition and weight management.

A = addressed comprehensively
B = addressed but not comprehensively
C = not addressed

1. Indicators in National Commitments and Policy Instrument were included in screening.
2. Content related to core indicators was screened, but not content related to module descriptions.
3. Malaria not addressed as an HIV comorbidity.

Referencia: K Safreed-Harmon, J Pericàs, M Kall, U Davidovich, J del Amo, J Lazarus, J Anderson. An assessment of how effectively health systems monitor HIV-associated comorbidities, using current global and European frameworks. Abstract Supplement HIV Glasgow 2018. P215. Journal of the International AIDS Society 2018. 21(S8):e25187

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación Viiv para ONG

05

MÁS ALLÁ DE LA SUPRESIÓN VIRAL: EL CUARTO 90 Y CÓMO MEDIRLO

ca más allá de la supresión viral? Utilizamos un cuestionario que recogía los siguientes ámbitos: comorbilidades, calidad de vida relacionada con la salud, servicios psicosociales, estigma y discriminación dentro del sistema sanitario, y salud sexual y reproductiva. Este cuestionario se planteó a seis países de la región de Europa (Estonia, Italia, Holanda, Eslovenia, Suecia y Turquía). La mayoría de los países han respondido 'no' a la mayoría de las preguntas.

Por ejemplo, respecto al acceso a servicios y el cribado de comorbilidades en personas con el VIH, muchos países no pueden monitorizar el cribado de muchas de las comorbilidades asociadas. Se observó una elevada capacidad para monitorizar el cribado de la hepatitis B y C, así como de la tuberculosis, lo cual no es de extrañar, ya que tenemos un largo historial monitorizando estas tres infecciones, pero en el caso de las demás

enfermedades no se hacía monitorización o hubiera sido muy complicado realizarla. Al preguntar sobre comorbilidades y polifarmacia (cuando se toman 4 medicamentos o más al mismo tiempo), también se vio que este aspecto se estaba monitorizando para las mismas enfermedades, mientras que para el resto no se estaba haciendo nada.

En cuanto a la discriminación dentro de los sistemas de salud, preguntamos si se estaba haciendo un seguimiento de este tema y la mayoría de los países dijeron que no. Al preguntar a qué porcentaje de las personas con el VIH se les estaban negando los servicios sanitarios (incluyendo servicios dentales), Eslovenia y, curiosamente, Turquía respondieron que había un cierto porcentaje de discriminación (**Tabla 3**). Es impresionante que Turquía estuviera diciendo eso cuando hay países como Suecia, que es el

Tabla 3

Discrimination against PLHIV within health systems					
Of all PLHIV, what percentage report being denied health services (including dental care) because of HIV status in past 12 months?*					
Estonia	Italy	The Netherlands	Slovenia	Sweden	Turkey
-	-	-	10%	-	20%

*Adapted from an indicator in The People Living with HIV Stigma Index (GNP+, ICW, UNAIDS); <http://www.stigmaindex.org>
 "- " indicates that no response was provided

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViV para ONG

primer país en cumplir los tres 90, que dice que no tienen este dato.

Pocos países pueden reportar este indicador tan importante y, como dije al principio, desde noviembre en España ha habido un gran cambio con la admisión de personas con el VIH, celíacas y diabéticas en los cuerpos y fuerzas de seguridad del Estado, un cambio que demuestra que el gobierno se está tomando en serio este tema y que creo que se debe a la presión de ONG como las que están aquí, así como al apoyo de médicos y otras partes implicadas.

Sobre las personas con el VIH que quieren tener hijos, ningún país está informando acerca de este aspecto, no quiere decir que todos lo están haciendo mal, simplemente que no sabemos lo que está pasando en relación con esto.

Por lo que respecta a la calidad de vida relacionada con la salud, en la actualidad solo uno de los 6 países incluidos tiene datos sobre esta variable, dos más dijeron que tienen la capacidad de hacerlo y otros tres indicaron que no.

Las conclusiones de este pequeño estudio de 6 países europeos es que los países analizados presentan importantes deficiencias en la monitorización del VIH en varios ámbitos: comorbilidades, la discriminación dentro del sistema sanitario, el deseo gestacional y la calidad de vida relacionada con la salud.

Avanzando los sistemas de salud más allá de la supresión viral: próximos pasos

Para poder avanzar más allá de la supresión viral, ¿cuáles deberían ser los próximos pasos? Voy a hablar de una iniciativa europea en la que participo y que deseamos implementar a nivel nacional en España, como ya están haciendo Suecia o Italia. La iniciativa se llama HIV Outcomes (<http://hi-voutcomes.eu>): 'Más allá de la supresión viral' y parte de la iniciativa de un grupo de investigadores, pacientes y médicos que se han juntado para estudiar y colaborar con otros grupos ya existentes sobre los resultados a largo plazo en salud y en el bienestar de las personas con el VIH. Este grupo, a lo largo de un año fue desarrollando diversas recomendaciones para abordar este nuevo paradigma, que finalmente se presentaron en el Parlamento Europeo en noviembre de 2017.

Las recomendaciones a las que hemos llegado tras un año de consultas fueron:

1. Adoptar una aproximación integral a los cuidados crónicos enfocada en los resultados y centrada en el paciente. Dentro de este enfoque hemos destacado la importancia de aspectos como situar la prevención, el tratamiento y el manejo de las comorbilidades en el centro de los cuidados crónicos en el VIH; coordinar las prestaciones de salud orientadas a la consecución de resultados mediante un plan de atención personalizado; integrar los servicios de salud mental y deterioro cognitivo; garantizar un foco de

atención continuo en la salud sexual y reproductiva; y aumentar la participación sistemática de las personas con el VIH en la toma de decisiones (un aspecto que está bien en España, pero que puede mejorarse).

2. Ampliar a nivel nacional la monitorización de los cuidados crónicos y los resultados en salud.

3. Financiar estudios de cohorte que proporcionen información sobre la salud a largo plazo de las personas con el VIH.

4. Luchar contra el estigma y la discriminación dentro de los sistemas de salud.

5. Incrementar la participación de la comunidad a nivel de país.

Se trata de recomendaciones enfocadas en Europa y lo lanzamos con el comisario de salud, que estaba presente en la reunión y había entendido muy bien la situación que afrontamos, así que tenemos una gran oportunidad en la Comisión Europea gracias a que médicos como él están trabajando en ella.

La idea, como decía, es llevar el proyecto de *HIV Outcomes* a nivel nacional y ahora estamos hablando con muchas personas sobre cómo hacerlo, cómo trasladar estas recomendaciones para España, o cambiarlas, si es necesario, para que sean relevantes aquí y luego abogar para su implementación y medirlas.

Dentro de esta iniciativa tenemos una colaboración con la revista científica *The Lancet HIV*, en la que estamos haciendo una serie

de artículos que repasan la bibliografía para entender dónde estamos y qué tenemos. Es importante publicar sobre el tema para poder utilizar esta evidencia. Hemos preparado cuatro artículos de revisión: sistemas de salud y el 'cuarto 90': el nuevo paradigma; los resultados en salud percibidos por los pacientes (*patient-reported outcomes*, PRO en sus siglas en inglés) para mejorar la atención centrada en el paciente; una revisión de intervenciones para reducir el estigma en personas con el VIH; y salud digital y su potencial para cambiar la atención del VIH. Esperamos que estos artículos se publiquen para el verano y proporcionen la evidencia existente en estos cuatro ámbitos importantes.

A veces dibujo un panorama un poco negativo de la situación actual, pero no siempre es el caso. En Reino Unido están haciendo un estudio a nivel nacional, Positive Voices, sobre la calidad de vida y, en 2017, tenían la respuesta de unas 4.400 personas de 73 clínicas de todo el país¹³. La idea es repetir esta encuesta en otros países para que se puedan comparar los resultados e ir mejorando la situación.

En España, en este momento, en colaboración con la doctora María José Fuster, entre otras personas, estamos desarrollando un instrumento de cribado al que llamamos CST (*Clinic Screening Tool*) con el que pretende-

¹³ Safreed-Harmon K, Pericàs J, Kall M, Davidovich U; del Amo J; Lazarus, J; Anderson J. An assessment of how effectively health systems monitor HIV-associated comorbidities, using current global and European frameworks. *Journal of the International AIDS Society* 2018;21(S8):e25187. Abstract P215.

05

MÁS ALLÁ DE LA SUPRESIÓN VIRAL: EL CUARTO 90 Y CÓMO MEDIRLO

mos realizar un cribado de síntomas relacionados con el VIH. Hablaremos con pacientes para saber cuáles son sus síntomas actuales; estamos estudiando de modo intensivo la literatura médica para saber cuáles son los síntomas, y la idea es desarrollar un instrumento que pueda utilizarse de forma rápida y sencilla en el encuentro entre el paciente y el médico para ayudar al personal de salud a identificar qué aspectos deterioran la calidad de vida de las personas con el VIH, pero que con frecuencia pasan desapercibidos en la práctica clínica habitual.

Antes de terminar, quería hablar un poco también de las posibilidades que tenemos dentro de la salud digital. Este es un ejemplo de una aplicación, llamada Happi, que se está utilizando en Bélgica y que permite a los pacientes informar directamente a los médicos sobre su calidad de vida con el objetivo de facilitar a los pacientes el control de su propia salud. Hay otros ejemplos de aplicaciones que están desarrollando y otros *gadgets*, como el contador de pasos, por ejemplo, que permiten saber cómo va nuestra salud, pero este está más relacionado con la calidad de vida, con resultados que llegan a los médicos.

Hace unos años, un grupo de investigadores hemos empezado a imaginar cómo sería el futuro del VIH a través de una iniciativa llamada 'The Long View' (www.hivthelong-view.com) y hemos pensado que las personas con el VIH visitarán cada vez menos a especialistas en enfermedades infecciosas, y los cuidados se prestarán principalmente a través de un modelo de atención integrada, el cribado de condiciones crónicas sería



rutinario, las personas buscarían apoyo de compañeros *online* (ya existen estas herramientas pero son mejorables), las herramientas de salud personal recopilarían datos, pero también proporcionarían orientación y harían predicciones. La monitorización y seguimiento en tiempo real sería el soporte principal.

Todo esto serían claros ejemplos de adónde creemos que vamos a llegar. Ya veremos si llegamos allí y cuánto tiempo vamos a tardar en hacerlo. Parece que es importante pensar en nuestras posibilidades. No podemos hacer caso a la gente que dice que hay una escasez de recursos, que esto cuesta demasiado dinero... Las posibilidades están ahí y hay gente trabajando en ello y necesitamos que las ONG sigan empujando como hicieron a principio de la epidemia para que tengamos un sistema de salud que funcione mejor para las personas con el VIH, diagnosticadas o no.

Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViV para ONG

05

MÁS ALLÁ DE LA SUPRESIÓN VIRAL: EL CUARTO 90 Y CÓMO MEDIRLO

Para concluir, es el momento de afrontar el 'cuarto 90', la calidad de vida para todas las personas con el VIH. No se puede esperar a que unos sistemas nacionales de monitorización sobrecargados sean capaces de recoger más allá de unos pocos indicadores. Antes de eso, todos nosotros tenemos que pensar cuáles deben ser los indicadores que vamos a pedir al gobierno que monitorice.

Esto es sumamente importante, porque una vez que se empieza va a ser muy difícil cambiarlos. Es necesario minimizar la carga que conlleva la monitorización de los indicadores, estableciendo prioridades de forma cuidadosa y alineando los indicadores con la actividad que ya se realiza de modo habitual. Y también hay que implicar a las personas con el VIH en todo el proceso.



Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViiV para ONG

DEBATE

En el turno de preguntas tras la intervención, se planteó la preocupación de que el ‘cuarto 90’ solo sea factible en países desarrollados y no en los países con pocos recursos. El doctor Lazarus reconoció que, hoy en día, los únicos países capaces de plantearse su implementación serían aquellos con más recursos, pero reflexionó que eso constituiría un punto de inicio, y que espera que OMS y ONUSIDA adopten el objetivo como suyo para trasladarlo a todo el mundo. Al preguntar por las principales barreras para la implementación de estos nuevos indicadores en España, se mencionó que el sistema sanitario solo se está preocupando de la medicación, pero incluso las personas a las que les va bien con el tratamiento tienen otros problemas que el sistema no entiende. Hay mucho trabajo por hacer para cambiar el paradigma de atención en el sistema sanitario, con una mayor participación comunitaria y en donde se asuma que la salud no solo se mide con datos clínicos. No obstante, para que ese cambio se produzca es necesario que haya una voluntad política y recursos suficientes. Por otro lado, en este mismo sentido se recordó objetivos marcados en la Declaración de Dublín, en los que España está bastante lejos, como el apoyo psicosocial o las ayudas a la vivienda.

Otro tema que interesó fue qué modelo se iba a implementar para la atención de las comorbilidades. Lazarus mencionó distintos ejemplos, como el caso de Australia, donde médicos de primaria atendían a personas con el VIH, o el uso de aplicaciones que pueden avisar al equipo médico o enfermero especializado en caso necesario. Sin embargo, admitió que se requiere una voluntad política, y que en ocasiones resulta complicado extrapolar las experiencias de un país a otro, que pueden tener sistemas sanitarios muy diferentes.

Asimismo se mencionó la existencia de una cierta contradicción en los mensajes que se transmiten en torno al VIH, en que, por un lado, se dice que es una enfermedad fácilmente controlable y que la persona puede tener una buena esperanza y calidad de vida, un mensaje positivo y que ayuda a reivindicar los derechos de las personas, pero que puede estar banalizando la situación de las personas con el VIH, ya que, por otro lado, también se reconoce que corren un mayor riesgo de sufrir problemas oncológicos, cardiovasculares, etc. En su respuesta, el doctor Lazarus reconoció que, en ocasiones, resulta complicado compaginar ambos discursos y, por otro lado, recordó que la calidad de vida se ve afectada por el estigma y la discriminación, que pueden persistir en la sociedad a pesar de que se hagan cambios legislativos.

DESARROLLO DE PROYECTOS DE CALIDAD DE VIDA PARA LAS PERSONAS CON EL VIH

DRA. MARÍA JOSÉ
FUSTER

GERENTE DE SEISIDA



Gracias a Jeffrey Lazarus y otros investigadores tenemos el tema de la calidad de vida de las personas con el VIH sobre la mesa, después de haberlo reclamado durante tantos años desde el movimiento asociativo. Por eso, que ahora esté tan presente en la respuesta frente al VIH es motivo de alegría.

El doctor Lazarus nos ha mostrado un marco conceptual y unos indicadores en los que se recogen aspectos que están todavía por definir. Sin embargo, todo ese marco conceptual contempla aspectos como la calidad de vida subjetiva, se habla de comorbilidades y del impacto del envejecimiento, también de la discriminación en general y en el ámbito sanitario en particular. Asimismo, se tiene en cuenta el estatus socioeconómico de las personas con el VIH, dado que la protección económica de estas personas entra dentro de los objetivos de ONUSIDA y, por otra parte, se habla de otros temas, como el acceso a los servicios, etc.

En esta presentación me voy a centrar en la calidad de vida subjetiva, para dar una pincelada sobre cuál es la situación para que os sirva en el trabajo que vais a hacer. El aspecto subjetivo de la calidad de vida subjetiva arranca de la propia definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cuando afirma: 'La salud es un estado de completo bienestar físico, psíquico y social, y no meramente la ausencia de enfermedad'. Este concepto comprende el nivel de bienestar subjetivo, pero también la presencia o ausencia de indicadores objetivos de

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

06

DESARROLLO DE PROYECTOS DE CALIDAD DE VIDA PARA LAS PERSONAS CON EL VIH

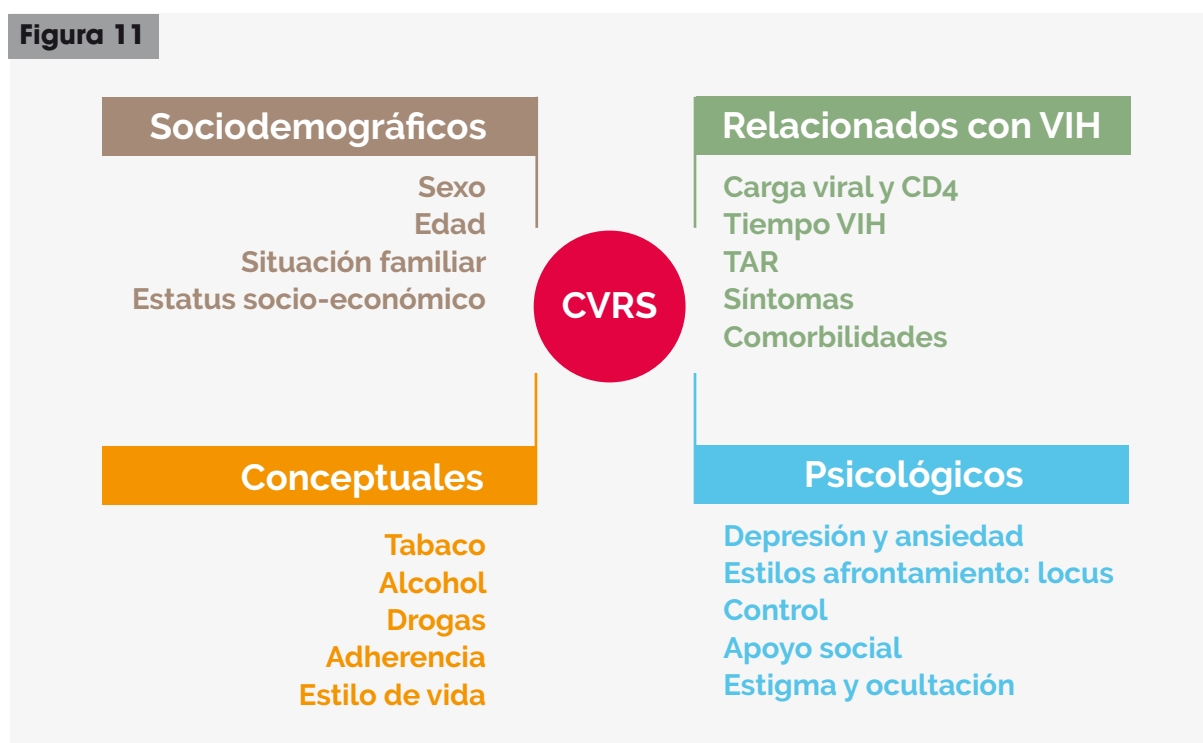
lo que las personas consideramos una buena calidad de vida. Se trata de un concepto multidimensional y no hay consenso en las dimensiones específicas, pero sí se contemplan unas dimensiones principales (salud física, salud mental, salud social y salud funcional). A partir de 1980 empieza a surgir el término 'calidad de vida relacionada con la salud', que es un modelo también multidimensional, pero en este caso relativo de forma específica al impacto de la salud en la percepción individual del bienestar y

en el funcionamiento en áreas importantes de la vida¹⁴.

En la calidad de vida relacionada con la salud influyen diferentes factores tal como se muestra en la **figura 11**¹⁵.

Hace unos años, en España, un amplio grupo de investigación hizo un estudio en el que se pudieron ver predictores específicos de la calidad de vida relacionada con la salud en una muestra de personas¹⁶. En él se

Figura 11



¹⁴ Clayson DJ, Wild DJ, Quarterman P, Duprat-Lomon I, Kubin M, Coons SJA. A comparative review of health-related quality-of-life measures for use in HIV/ AIDS clinical trials. *PharmacoEconomics*. 2006;24(8):751–65.

¹⁵ Degroote S, Vogelaers D, & Vandijck DM (2014). What determines health-related quality of life among people living with HIV: an updated review of the literature. *Archives of Public Health*; 72(1): 40.

identificaron unos factores de riesgo y unos factores protectores. Entre los factores de riesgo más destacados estaban la soledad emocional, la insatisfacción sexual, la representación propia de la enfermedad (que normalmente tiende a ser negativa), los problemas económicos, el estigma declarado (es decir, el que se recibe de terceras personas), el estigma internalizado, el estrés relacionado con el VIH y el ánimo depresivo. Entre los factores protectores de la calidad de vida entre las personas con el VIH en España estarían: la autonomía personal, el sentido positivo de la vida, la autoestima, una imagen corporal satisfactoria, el optimismo, hábitos de salud positivos y haber podido hacer una reevaluación positiva del proceso de vivir con el VIH.

Más recientemente, un estudio, promovido por ViiV Healthcare, nos permitió entrevistar a una muestra amplia de personas, con el objetivo de estudiar el tema del uso de drogas, pero donde también pudimos medir la calidad de vida, utilizando un instrumento validado de evaluación de calidad de vida subjetiva, en concreto el de la OMS¹⁶. Se trata de un instrumento breve, que mide las distintas dimensiones que, como comentaba, forman parte de la calidad de vida. Lo primero que salta a la vista es que las dimensiones con más puntuación (véase **figura 12**) son precisamente aquellas más relacio-

nadas con lo físico: la dimensión de salud física, el nivel de independencia de las personas con el VIH y la salud de su ambiente. No obstante, entre las menos puntuadas estarían la salud psicológica, las relaciones sociales y, la menor de todas, la dimensión existencial o espiritual (que tiene que ver con la preocupación por el futuro y otras cuestiones existenciales).

Este instrumento divide todas esas dimensiones en distintas áreas o facetas, y lo primero que llama la atención es que las facetas con menor puntuación son: la primera, los recursos económicos de las personas con el VIH y, la segunda, la satisfacción sexual. No es de extrañar la baja puntuación de la faceta de los recursos económicos, ya que en esta encuesta (con una muestra de unas 1.400 personas) se vio que más del 13% de las personas con el VIH no tienen ningún ingreso y cerca del 40% ingresan menos de 1.000 € al mes. Es decir, esto refleja un panorama en que la mitad de las personas con el VIH se encuentran en una situación precaria para afrontar todas las necesidades cotidianas.

Otras facetas en las que la situación es algo mejor, pero con baja puntuación también, serían: el sueño y el descanso, la capacidad de concentración (no solo de origen neurocognitivo, sino también provocada por la ansiedad o por la falta de sueño, por ejemplo), los sentimientos negativos, la dependencia de la medicación; dentro del ámbito existencial de la calidad de vida, las preocupaciones más grandes tienen que ver con el estigma y con la preocupación por el futuro (véase **figura 13**).

¹⁶ Ballester-Arnal R, Gómez-Martínez S, Fumaz CR, González-García M, Remor E, & Fuster MJ (2016). A Spanish study on psychological predictors of quality of life in people with HIV. *AIDS and Behavior*, 20(2), 281-291.

¹⁷ Fuster-Ruiz de Apodaca MJ, et al. 2018. Health-related quality of life of people with HIV living in Spain. *Abstract AIDS 2018* (A-899-0262-05442).

06

DESARROLLO DE PROYECTOS DE CALIDAD DE VIDA PARA LAS PERSONAS CON EL VIH

Figura 12

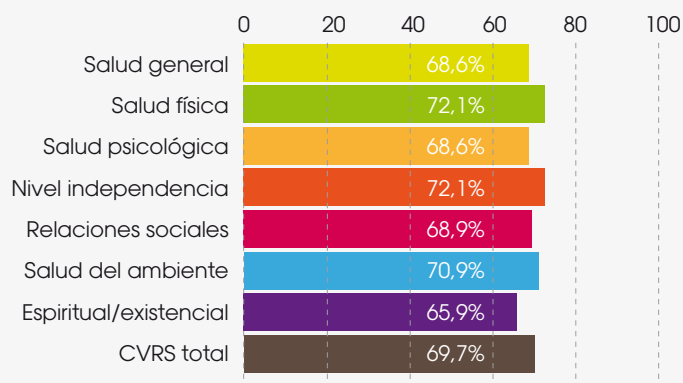
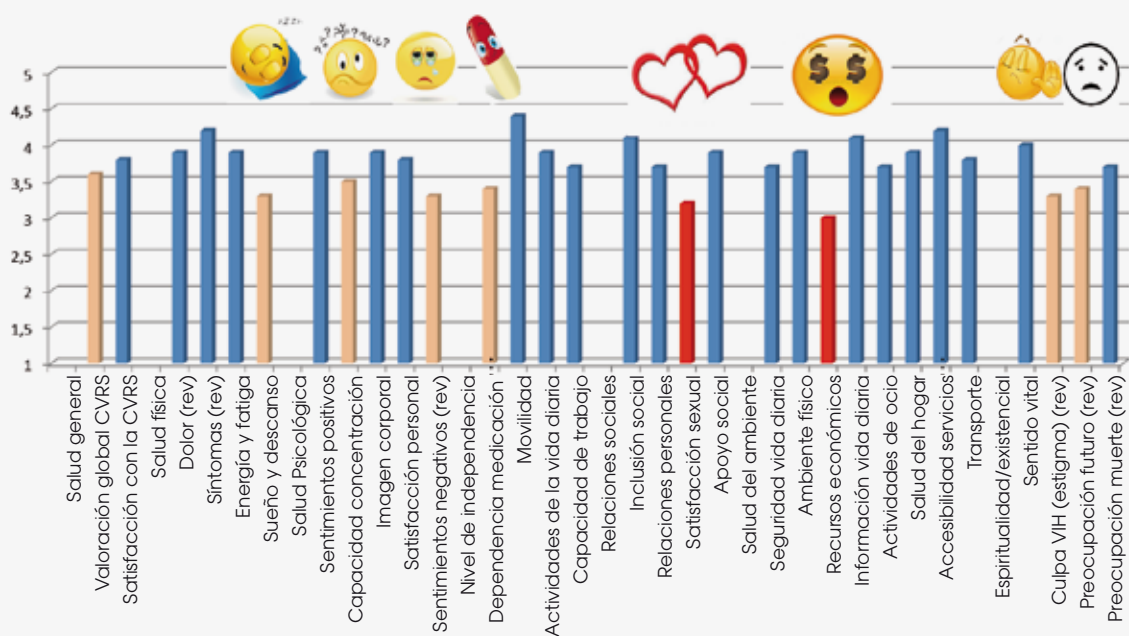


Figura 13



Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViV para ONG

Al desglosar los datos por sexos, se ve que las mujeres presentan un peor nivel en todas las facetas en general, especialmente en la de satisfacción sexual. También muestran sobre todo una peor puntuación en las facetas de recursos económicos y estigma. Además, al desagregar los datos por sexos aparecen algunos síntomas, como por ejemplo el dolor, la fatiga o el sueño, que no aparecían en la muestra general.

Al desglosar los datos en función de la edad, estableciendo un punto de corte a los 50 años, advertimos algo parecido. En general, las personas de más edad puntúan menos en calidad de vida, excepto en algún área, y, del mismo modo, esos síntomas que no aparecen en la muestra general de fatiga, dolor, etc., ahora sí surgen con más intensidad. Sin embargo, parece observarse que las personas con mayor edad están algo mejor en el apartado de la dimensión existencial o espiritual de la calidad de vida. Es decir, es posible que el bagaje vital puede aportar algo positivo en la calidad de vida.

Si nos vamos a estudios de otros países, encontramos resultados muy parecidos, siendo los síntomas físicos más frecuentes la falta de energía, el sentimiento de cansancio, la dificultad para dormir y la dificultad de concentrarse¹⁸. Otros menos prevalentes, pero también relevantes serían: la diarrea, los problemas sexuales, el dolor, la tristeza, la preocupación... Es decir, en esencia, los resultados son similares.

La OMS afirma que el control de los síntomas y del dolor es un componente esencial en la atención clínica de las personas con el VIH.

Esto es importante porque los síntomas que se hallaban en el mencionado estudio se relacionaban con un peor nivel de adherencia y con otras variables de salud física.

Siguiendo con el tema de los síntomas, en un estudio –en el que participaron casi 2.000 personas y se hizo un análisis de clúster para ver qué síntomas son los más prevalentes y cuáles, además, los más molestos– se comprobó que los problemas más frecuentes son el dolor muscular y el sueño¹⁹. Además, atendiendo a la molestia, se destacaron la fatiga, la hinchazón y el dolor abdominal. También hay que subrayar otros problemas que quizá no son tan prevalentes –o no se reportan tanto–, pero que resultan muy molestos: los problemas sexuales. Como se ve, los datos de España convergen con los detectados en otros países.

En resumen, sabemos que en España la calidad de vida es peor en las mujeres, las personas heterosexuales, aquellas que tienen menor nivel educativo, menores ingresos económicos, mayor tiempo de diagnóstico y de mayor edad. Este sería, a grandes rasgos, el perfil que corresponde a personas que, posiblemente, llevan muchos años de recorrido con la infección.

¹⁸ Harding R, Lampe FC, Norwood S, Date HL, Clucas C, Fisher M, et al. Symptoms are highly prevalent among HIV outpatients and associated with poor adherence and unprotected sexual intercourse. *Sex Transm Infect.* 2010 Dec;86(7):520-4. doi: 10.1136/sti.2009.038505. Epub 2010 Jun 15.

¹⁹ Wilson NL, Azuero A, Vance D, et al. (2016). Identifying symptom patterns in people living with HIV disease. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*; 27(2): 121-132..

WORLD CAFÉ: CONCLUSIONES DE LOS GRUPOS DE TRABAJO

Se utilizó la dinámica del World Café para diseñar proyectos de calidad de vida dirigidos a personas con el VIH. Este tipo de dinámica permite abrir conversaciones acerca de una pregunta o tema a trabajar sobre el que van pasando diferentes personas e ideas, que se estructuran en unas conclusiones comunes muy participativas y enriquecidas por las aportaciones de todas las personas participantes.

Se eligieron cuatro grupos de trabajo: mujeres; hombres gays, bisexuales y otros hombres que practican sexo con hombres (HSH); personas supervivientes a largo plazo; personas en exclusión social. Las personas presentes fueron distribuidas aleatoriamente para participar de forma secuencial en cada uno de los grupos de trabajo e identificando los siguientes aspectos: necesidades-prioridades, barreras, actividades-acciones y recur-

Grupo 1: Mujeres

Necesidades-Prioridades:

- Enfoque de género en el que se tenga en cuenta también la multiculturalidad y diversidad sexual en la atención sanitaria y social de las mujeres que viven con el VIH.
- La violencia de género que sufren las mujeres en general y con el VIH en particular.
- Ausencia de recursos específicos, como la ausencia de apoyo emocional, de derivaciones ginecológicas, de diagnóstico, de atención específica, dificultad para la reproducción, salud sexual, etc.
- Falta de participación de las mujeres en la toma de decisiones, en los estudios clínicos y en otros aspectos que les afectan.

Barreras:

- Ausencia de protocolos y estudios en que se tengan en cuenta las necesidades de las mujeres.
- Falta de financiación y ausencia de voluntad política para abordar este tema.
- Falta de una portavocía que sirva como interlocutor con otros agentes para hacer llegar los problemas de las mujeres.
- Falta de atención integral en la salud biopsicosexual, salud sexual y reproductiva.

Actividades-Acciones:

- Creación de una plataforma que recoja la voz de todas las mujeres a nivel estatal.
- Impulsar una mayor presencia de mujeres con el VIH en los estudios para tener un mayor conocimiento de los temas de salud y sociales que afectan a este colectivo.

- Información y formación de los profesionales sociosanitarios que atienden a las mujeres con el VIH para que tengan en cuenta sus necesidades.
- Realización de actividades de empoderamiento de las mujeres con el VIH.
- Creación de un grupo de trabajo (tanto dentro las organizaciones como entre ellas) en donde se aborden los temas específicos que afecten a la mujer.

Recursos-Colaboraciones:

- Buscar alianzas con asociaciones feministas y también con las entidades miembro de CESIDA.
- Se propone que cada entidad miembro de CESIDA cuente con un grupo de 'mujer y VIH' y que, al mismo tiempo, en

dicha plataforma se cree un grupo de trabajo específico sobre esta cuestión.

- Proponer al Plan Nacional sobre el Sida que establezca un grupo específico sobre mujeres, y realizar tareas de sensibilización a este respecto en las comunidades autónomas.
- Establecer acuerdos con las universidades para llevar a cabo estudios sociales que ayuden a revelar la realidad de las mujeres con el VIH.
- Contactar con todos los colegios profesionales correspondientes para lograr su implicación en la tarea de formación y sensibilización de los profesionales sanitarios.
- Buscar financiación a través del Pacto sobre la Violencia de Género.

Grupo 2: Hombres gais, bisexuales y otros hombres que practican sexo con hombres (HSH) con el VIH

Necesidades-Prioridades:

- Vulneración de los derechos humanos, especialmente el reconocimiento de la salud sexual.
- Son necesarios estudios sobre la calidad de vida de la población, ya que

no se dispone de estudios que hablen sobre el tema y que puedan servir para informar el discurso y las acciones políticas. En este sentido, se señaló la falta de correlación entre las conclusiones de determinados estudios y las políticas que se aplican.

- Problemas de serofobia y homofobia, tanto internalizada como de la sociedad.

- Percepción de las personas sobre la propia infección por el VIH, que puede dañar su autoestima y hacer que se autolimiten.
- Soledad dentro del colectivo y consumo de sustancias, que en algunos casos pueden estar interrelacionados.
- Invisibilización que sufren las personas con el VIH usuarias de drogas en entornos penitenciarios.
- Especificidad de las necesidades según el entorno: rural, urbano, islas...

Barreras:

- Heteropatriarcado.
- Características sociodemográficas que plantean problemas a la hora de reclutar a las personas para los estudios.
- Falta de voluntad política, burocracia y aspectos económicos que todo eso conlleva.
- Existencia de la jerarquización dentro del propio colectivo por el tema económico o el estatus social, que limita los recursos a los que se puede acceder o las necesidades que se crean.
- Pasivofobia, serofobia, plumofobia, xenofobia, etc. en la sociedad e incluso dentro del colectivo.
- Cultura del ocio y de las relaciones: existen discrepancias entre la realidad y la percepción del colectivo cuando está

en contexto de ocio, algo que puede ser una barrera a la hora de trabajar las necesidades del colectivo.

Actividades-Acciones:

- Participación activa de la comunidad en todo el proceso de realización de estudios.
- Recopilación de datos que tenga un consenso de ítems entre todos y todas las participantes, como la comunidad, los centros de investigación, los financiadores y los poderes públicos y otros. así como otras participaciones.
- Incidencia política para que los resultados de los estudios se traduzcan en acciones concretas.
- Aunar esfuerzos con todos los agentes implicados, desde el Pacto Social para la no Discriminación hasta las personas que trabajan dentro del colectivo LGTBI+.
- Acciones educativas donde se traten temas de derechos humanos, educación sexual y salud, entre otros.
- Redacción de protocolos de buenas prácticas.

Recursos-Colaboraciones:

- Trabajar con la industria farmacéutica, la administración pública, etc.
- Organizaciones LGTBI+, los empresarios del colectivo LGTBI+.

07

WORLD CAFÉ: CONCLUSIONES DE LOS GRUPOS DE TRABAJO

- Contar con personas de Trabajo Social especializadas en el tema a las que otras personas profesionales puedan acudir y consultar, que sean un referente en ese aspecto en concreto y que entiendan la problemática del VIH no solo como infección sino también sus especificidades para las mujeres, el colectivo LGTBI+, etc.
- Mejorar las vías de comunicación y transmisión de conocimientos entre las entidades, de modo que tengamos un papel más de colaboración que de competencia entre nosotras.
- Buscar aliados sociales: movimiento feminista, interculturalidad, etc.
- Creación de plataformas.
- Buscar interlocutores más allá de las Direcciones Generales de Salud Pública, y encontrar otros en otros ámbitos, como salud mental en hospitales, en drogas y otras especialidades.



Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViiV para ONG

Grupo 3: Supervivientes del VIH**Necesidades-Prioridades:**

- Personas con mucha toxicidad acumulada con los años que, a menudo, sufren muchos dolores y complicaciones sin respuesta en el circuito médico. Polifarmacia prevalente.
- Se debería poder revisar el grado de discapacidad debido al estrés postraumático que han sufrido durante años por la experiencia vivida durante los primeros años de la epidemia, incluida la discriminación sufrida.
- Muchas veces necesitan reciclaje profesional debido al perfil bajo que presentan y a las dificultades neurocognitivas y el envejecimiento prematuro y, por tanto, necesitarían poder optar a jubilaciones anticipadas.
- En muchos casos, muestran una precariedad económica y soledad no deseada que puede afectar las funciones cognitivas y, por tanto, se deberían valorar los efectos psicológicos y geriátricos.
- Se resalta la necesidad de redes de apoyo social, psicológico y comunitario y adaptar el sistema sanitario a las necesidades del colectivo de supervivientes.

Barreras:

- Desde la comunidad, se ha tenido una visión más preventiva y quizá más biomédica que no ha tenido en cuenta la promoción de la calidad de vida y no se ha dado el reconocimiento y la voz a las personas supervivientes.
- El sistema sanitario no está adaptado a este perfil de personas y se debería promover el envejecimiento activo como meta.
- Una barrera es también el relevo generacional de la clase médica que incorpora nuevos profesionales que desconocen muchos aspectos vividos por el colectivo de personas supervivientes.
- Se debería priorizar a los pacientes que están envejeciendo con el VIH y ofrecerles las pruebas de fragilidad y valorar el estigma como factor añadido que puede provocar exclusión y poder facilitar recursos y residencias geriátricas.
- La atención está muy compartimentada, en atención primaria y atención hospitalaria, y no se ofrece una atención integral.
- Por tanto, resaltamos la falta de coordinación entre los diferentes niveles asistenciales para las personas con el VIH supervivientes.

07

WORLD CAFÉ: CONCLUSIONES DE LOS GRUPOS DE TRABAJO

Actividades-Acciones:

- Como actividades desde la comunidad, proponemos el acompañamiento entre iguales y formar un voluntariado para que puedan ser 'mentores, supervivientes sénior' que puedan ayudar y servir de referentes a otros pares que lo necesiten.
- La formación, el empoderamiento y la capacitación legal es fundamental para la creación de nuevos referentes positivos.
- Promover la acción de incorporar en la agenda comunitaria la coordinación de los diferentes niveles asistenciales y

teniendo en cuenta la valoración del paciente mayor.

Recursos-Colaboraciones:

- Es fundamental buscar financiación pública y también privada para poder promover este voluntariado a fin de promover una calidad de vida que refleje los principios del 'cuarto 90'.
- Colaborar con otras asociaciones de personas mayores y poder adaptar a la realidad las necesidades de las personas supervivientes.



Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViiV para ONG

Grupo 4: Exclusión social**Necesidades-Prioridades:**

- Se identifican tres tipos de niveles de trabajo: individual, visibilización y sensibilización y estigma social.
- Intervención directa y de las necesidades más básicas; no podemos plantearnos ningún reto más si hay personas que no tienen recursos ni siquiera para comer o para sobrevivir.
- 'Miseria institucional': las personas con pocos recursos se encuentran que, en ocasiones, si quieren acceder a alguna ayuda se tienen que arriesgar a perder otra.
- Inequidad territorial, ya que no en todas las comunidades autónomas existe una mínima ayuda garantizada.
- Existencia de barreras culturales, no solo idiomáticas, que afectan a cómo se entiende el concepto de salud y del VIH.
- Dificultad para acceder a la red sanitaria y/o social.
- Necesidad de visibilizar la problemática de estas personas a todos los niveles e incluirla en la agenda política. Desde las ONG trabajamos para apoyar a las personas en estos niveles.
- Lucha frente al estigma social, estigma combinado, aporofobia, etc.

Barreras:

- Falta de una red de trabajo.
- Dificultades técnicas de los profesionales que, en ocasiones, carecen de una formación específica.
- Limitación de recursos institucionales, que dificulta la atención de los problemas.
- Problemas de las propias personas que trabajamos en las ONG y los recursos institucionales para realmente entender y comprender a la persona a la que recibimos. En ocasiones, se intenta que las personas se adapten a lo que nosotros podemos ofrecer en lugar de averiguar sus necesidades reales.
- Desencanto administrativo del colectivo afectado: La administración no les atiende o no consiguen cubrir sus necesidades.
- Estas personas no se sienten identificadas con los servicios que ofrecen las ONG: quizá no se están visibilizando bien servicios que venimos desarrollando desde hace mucho tiempo.
- Envejecimiento y desgaste de la población, ya que el envejecimiento es, de por sí, un elemento que dificulta el tema del uso de recursos.

Actividades-Acciones:

- Creación de un observatorio para detectar las necesidades de esos colectivos: Ese observatorio se crearía a partir de reuniones de grupos focales centradas en cada uno de los grupos en que se subdividen: personas inmigrantes, trabajadores sexuales, drogodependientes, etc.
- Baja exigencia en los servicios dirigidos a estas personas; no se deben poner demasiadas trabas para acceder a ellos.
- Los servicios tienen que acercarse a donde están estos colectivos. Es necesario salir a las calles para recordar que estos colectivos siguen sin tener todas las necesidades cubiertas.
- Deben ser servicios integrales y estar coordinados con la red asistencial.
- Las áreas de trabajo propuestas serían: atención psicológica, social, laboral y grupo de pares.
- Los servicios deben estar enfocados al empoderamiento de las personas, para evitar el paternalismo y teniendo en cuenta la adaptación cultural.

Recursos-Colaboraciones:

- Crear y colaborar en redes de trabajo, ya que las ONG del VIH no pueden cubrir todas las necesidades de las personas.
- Establecer sinergias dentro del ámbito comunitario y colaborar con otras entidades dedicadas a otros colectivos de forma específica que puedan atender determinadas necesidades de las personas que nosotros derivemos, pero también trabajar con esas entidades para que incorporen temas sobre VIH, diversidad sexual, igualdad, etc. en el abordaje de sus colectivos.
- Participar en mesas de coordinación, mesas más institucionales de incidencia política para incluir el VIH y estos temas en esos espacios.
- Colaborar con la administración pública.
- Búsqueda de financiación por parte de entidades privadas.
- Incidir en que las personas con el VIH puedan acudir a los recursos residenciales existentes (en donde en ocasiones son discriminados).
- Uso de internet para poder visibilizar nuestra labor, el valor añadido que aportamos y la existencia de estos colectivos.

¿QUÉ ASPECTOS DEBERÍAN TENERSE EN CUENTA DE FORMA PRIORITARIA PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE LAS PERSONAS CON EL VIH?

NOS RESPONDEN ALGUNAS DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN LA JORNADA.

JOAN VIVER

COORDINADOR DE ALAS, ASSOCIACIÓ DE LLUITA ANTI-SIDA DE LES ILLES BALEARS

Para mejorar la calidad de vida de las personas que viven con el VIH resulta primordial potenciar aún más el enfoque biopsicosocial. Por ejemplo, prestando más atención a las comorbilidades, empoderando a las personas afectadas y trabajando a nivel comunitario y normativo para frenar el estigma y la discriminación.



LUIS VILLEGAS

MIEMBRO DEL EQUIPO GERENCIAL DE STOP SIDA

Exigimos estados garantistas de derechos, que implementen sistemas sanitarios universales que faciliten la atención médica y el tratamiento antirretroviral a todas las personas con el VIH con independencia de su situación administrativa o cualquier otra consideración; que persigan –a través de leyes y pactos con la sociedad civil– la serofobia, la homofobia, la transfobia y la xenofobia, ya que suponen un menoscabo para la salud y la calidad de vida de las personas con el VIH. No queremos parches, necesitamos derechos.



**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViV para ONG

¿QUÉ ASPECTOS DEBERÍAN TENERSE EN CUENTA DE FORMA PRIORITARIA PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE LAS PERSONAS CON EL VIH?

NOS RESPONDEN ALGUNAS DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN LA JORNADA.

MARÍA DOLORES PINTOR TORRENTE

DIRECTORA/COORDINADORA DE LA CASA DE ACOGIDA DE ENFERMOS DE VIH/SIDA DE LA FUNDACIÓN ROCAMUR

Comenzar la terapia antirretroviral lo antes posible, adquirir hábitos de vida saludables y mejorar la calidad del tratamiento ampliando el acceso a las pruebas de CD4 y de la carga viral en los casos necesarios son aspectos prioritarios para mejorar la calidad de vida de las personas con el VIH.



JORGE ÁLAMO BARROSO

INTEGRANTE DEL EQUIPO DE SALUD DE LA FUNDACIÓN TRIÁNGULO MADRID

Conociendo la mayor incidencia de fragilidad en las personas que viven con el VIH al hacerse mayores, creo que anticiparse y actuar de manera global sería una eficaz medida de empoderamiento y concienciación a través del autocuidado.



¿QUÉ ASPECTOS DEBERÍAN TENERSE EN CUENTA DE FORMA PRIORITARIA PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE LAS PERSONAS CON EL VIH?

NOS RESPONDEN ALGUNAS DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN LA JORNADA.

MANOLA TEIXIDÓ

TÉCNICA DE INSERCIÓN SOCIOLABORAL Y PROSPECTORA EMPRESARIAL DE LA ASOCIACIÓN ANTISIDA DE LLEIDA

Un pilar fundamental para la mejora de la calidad de vida de las personas en el sentido más amplio (salud, económico, social...) pasa por la plena inserción sociolaboral, así como por el establecimiento de las redes necesarias y las sinergias para desarrollar las autocapacidades y el máximo potencial de cada persona.



BART DE HARO CABANAS

PRESIDENTE DE APOYO ACTIVO

Debería garantizarse un acceso normalizado a los recursos sociales y sanitarios. También creo que se tendría que valorar el grado de discapacidad teniendo en cuenta los años de infección y considerar la posibilidad de una jubilación anticipada por infección crónica si esta supera un número determinado de años. En las unidades del VIH se debería contar con un abordaje integral, multidisciplinar y sistémico del paciente.



**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViV para ONG

¿QUÉ ASPECTOS DEBERÍAN TENERSE EN CUENTA DE FORMA PRIORITARIA PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE LAS PERSONAS CON EL VIH?

NOS RESPONDEN ALGUNAS DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN LA JORNADA.

GEMA GARRIDO

APOYO POSITIVO – MÁLAGA

Debemos abogar por políticas sociales y sanitarias que aborden el estigma y la discriminación que sufren las personas con el VIH para reducir, o eliminar, los factores problemáticos a los que se enfrentan día a día, en cualquiera de los ámbitos, con especial atención a los recursos asistenciales, su adecuación y las barreras para su acceso.



FRANCISCO SÉMPER HERNÁNDEZ

TÉCNICO DEL ÁREA DE PREVENCIÓN DE ITS Y ENVEJECIMIENTO ACTIVO DE LA FUNDACIÓN
26 DE DICIEMBRE

La conexión efectiva con la sociedad desde las instituciones y organismos es fundamental para la reducción del estigma, educando desde la prevención y no desde el miedo. Es necesario implementar planes de envejecimiento activo específicos que favorezcan la inclusión de la persona en el entramado social. Iniciativas como facilitar medicación a los supervivientes en su domicilio contribuirá a mejorar su calidad de vida.



**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

¿QUÉ ASPECTOS DEBERÍAN TENERSE EN CUENTA DE FORMA PRIORITARIA PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE LAS PERSONAS CON EL VIH?

NOS RESPONDEN ALGUNAS DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN LA JORNADA.

MARÍA JESÚS CABEZÓN

COORDINADORA – CALCSICOVA

Escuchar y abordar de forma integral las inquietudes de las personas con el VIH sobre la sexualidad y cómo vivirla hoy, especialmente con el paradigma de indetectable equivale a intransmisible. Para ello, es fundamental erradicar el estigma de la sociedad y el autoestigma de las propias personas con el VIH.



JOSÉ MANUEL CANALES

DIRECTOR DE CENTRO, COMITÉ CIUDADANO ANTISIDA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

La atención psicológica individual y grupal mediante pares, que resulta especialmente importante en los meses posteriores al diagnóstico, pero también en momentos clave como la aparición de comorbilidades, la comunicación a parejas y/o familiares o en la interacción con el clínico asignado.



**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

¿QUÉ ASPECTOS DEBERÍAN TENERSE EN CUENTA DE FORMA PRIORITARIA PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE LAS PERSONAS CON EL VIH?

NOS RESPONDEN ALGUNAS DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN LA JORNADA.

ANDER PAZOS

COORDINADOR DE PROJECTES DE GAIS POSITIUS

Creo que el abordaje para mejorar la calidad de vida de las personas con el VIH pasa por ir más allá de las políticas estrictamente biomédicas, y habría que incorporar una visión y acciones que incidan más en la erradicación de la discriminación y el estigma, para avanzar en el cumplimiento del 'cuarto 90'.



IGNACIO PEÑA RUIZ

COORDINADOR DE SALUD ENTRE CULTURAS

Es necesario abordar el VIH desde una perspectiva transcultural. Por ejemplo, el acompañamiento a pacientes migrantes con mediadores interculturales para mejorar la adherencia al tratamiento, trabajar las actitudes de estigma y superar la posible barrera lingüístico-cultural.



**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

¿QUÉ ASPECTOS DEBERÍAN TENERSE EN CUENTA DE FORMA PRIORITARIA PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE LAS PERSONAS CON EL VIH?

NOS RESPONDEN ALGUNAS DE LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN LA JORNADA.

MARCELA MACHERAS

ASSOCIACIÓ CIUTADANA D'ALACANT
PEL VIH, ACAVIH

La mejora de la calidad de vida de las personas con el VIH debe pasar por la eliminación de las barreras con las que se encuentran en su vida diaria (accesos a residencias, seguros, trabajo, etc.). Hay que exigir a las administraciones que actúen para proteger nuestros derechos a fin de dejar de ser ciudadanos de segunda.



RALF PASCUAL MARIJUAN

COMITÉ CIUDADANO ANTISIDA DE BURGOS,
CUIDADOR EN LA CASA DE ACOGIDA LA 'ENCINA'

Es necesario asegurarse de que la persona con el VIH posea las capacidades necesarias para afrontar de forma autónoma y óptima los desafíos y dificultades del funcionamiento diario y, en caso contrario, ofrecer los apoyos precisos que ayuden a esta persona en su funcionamiento de cada día.



**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

GLOSARIO DE TÉRMINOS SOBRE LA CURACIÓN DEL VIH

A

Adyuvante: Sustancia que se añade a las vacunas para potenciar su eficacia.

Agonistas de los receptores TLR4, TLR7 y TLR9: Familia de fármacos antilatencia en investigación. Activan los receptores TLR, implicados en la detección de patógenos y la activación de las células NK (células asesinas naturales; véase Células NK). Han mostrado resultados muy prometedores hasta la fecha.

Alelo: Cada una de las dos copias de cada gen que tenemos los humanos.

amfAR: La Fundación para la Investigación del SIDA es una de las principales organizaciones sin ánimo de lucro dedicada a apoyar la investigación relacionada con el VIH. La principal prioridad en la investigación de amfAR es la búsqueda de una cura para esta infección.

Anticuerpo: Los anticuerpos son proteínas desarrolladas por el organismo para unirse a un antígeno. Colaboran en la señalización para que células inmunitarias detecten al patógeno portador del antígeno y lo eliminen. En algunos casos, la unión antígeno-anticuerpo puede, en sí misma, neutralizar al patógeno (como en el caso de algunos anticuerpos frente al VIH).

Anticuerpo monoclonal: Anticuerpo que proviene de una célula inmunitaria clonada, por lo que es idéntico al que producía la célula a partir de la cual se clonó. Los anticuerpos monoclonales, por tanto, se unen siempre al mismo antígeno.

Anticuerpos ampliamente neutralizantes (de las siglas en inglés bNAbs): Se trata de anticuerpos capaces de neutralizar diversos antígenos. En el campo del VIH se investiga su uso para el desarrollo de la cura funcional, pues pueden evitar la replicación del virus y favorecer la eliminación de células infectadas (véase Controlador de élite).

Antígeno: Proteína que el sistema inmunitario detecta como asociada a un patógeno y desencadena una respuesta inmunitaria.

Apoptosis: Muerte celular programada. Es un mecanismo regulatorio del organismo esencial para el crecimiento y el desarrollo y mantenimiento de los tejidos y órganos. El sistema inmunitario puede inducirla si detecta que una célula no está sana.

Astroцитos: Células que forman parte del sistema nervioso central y ejercen diversas funciones para una actividad neuronal adecuada. Aunque no cuentan con receptores CD4, pueden ser infectadas por el VIH a través de otros receptores y formar parte del reservorio del VIH (véase Reservorio del VIH).

ATI (siglas en inglés de analytical treatment interruption): Concepto utilizado para evaluar la eficacia de una vacuna terapéutica. Consiste en medir la carga viral plasmática al cabo de un tiempo predeterminado tras la interrupción del tratamiento antirretroviral (véase MAP).

B

Biomarcador del tamaño del reservorio latente: Conocido como ADN proviral total del VIH, se trata del primer biomarcador capaz de estimar el tamaño del reservorio. Algún estudio apunta a que sobreestima el tamaño de dicho reservorio, pero puede ser útil para determinar cuándo es seguro interrumpir el tratamiento antirretroviral en el marco de ensayos encaminados a investigar estrategias de cura funcional.

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

GLOSARIO DE TÉRMINOS SOBRE LA CURACIÓN DEL VIH



CD4: Receptor principal utilizado por el VIH para entrar a las células. Si una célula no tiene receptor CD4 no puede ser infectada por el VIH (véase Linfocitos T CD4+).

CD8: Receptor de membrana que caracteriza a los linfocitos T CD8+ (véase Linfocitos T CD8+).

Células dendríticas: Células inmunitarias encargadas de detectar proteínas extrañas al organismo y presentarlas a otras células inmunitarias para el desarrollo de anticuerpos y/o desencadenar una respuesta inmunitaria. Su presencia es habitual en la piel y otros tejidos en contacto con el exterior.

Células huésped: Células que un virus infecta para poder replicarse.

Células madre hematopoyéticas: Células inmaduras que pueden reproducirse, diferenciarse y evolucionar a todos los tipos de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas). Se encuentran en la sangre periférica y en la médula ósea y pueden ser utilizadas en trasplantes en caso de leucemia o linfoma.

Células NK: Las células asesinas naturales son un tipo de linfocito cuya función es la destrucción de las células infectadas y de las células cancerosas, además de regular las respuestas inmunitarias.

Círculos 1-LTR y 2-LTR: Fragmentos de material genético del VIH tras una replicación incompleta del virus. Su medición se utiliza para determinar la eficacia para eliminar reservorios del VIH en estrategias que buscan lograr la cura funcional de la infección por el VIH.

Controlador de élite: Persona con el VIH cuyo sistema inmunitario puede reducir la carga viral hasta niveles indetectables sin necesidad de tratamiento antirretroviral. Son un porcentaje muy minoritario sobre el total de personas infec-

tadas. Sus anticuerpos son muy útiles para el desarrollo de estrategias de investigación de la cura.

Correceptor: Segundo receptor, además del CD4, que el VIH necesita para entrar a una célula. Existen dos correceptores secundarios: CCR5 y CXCR4.

Correceptor CCR5: Correceptor utilizado por el VIH para infectar a las células CD4+. Si el virus tiene tropismo CCR5, la persona puede ser más susceptible de beneficiarse de determinadas estrategias encaminadas a la cura funcional (véase Tropismo).

Correceptor CXCR4: Correceptor que puede ser utilizado en determinadas cepas del VIH para entrar en las células huésped en lugar del correceptor CCR5. Tener VIH con tropismo CXCR4 o tropismo dual (que puede utilizar como correceptor el CCR5 o el CXCR4) podría dificultar el beneficiarse de determinadas estrategias de cura funcional (véase Tropismo).

CRISPR Cas9: Sistema de edición genética formado por la proteína Cas9 (encargada de cortar el ADN) y un fragmento de ADN guía (que permite que Cas9 se una a una región específica del ADN para ejercer su acción). Se trata de un sistema que está siendo investigado para modificar las células CD4+ y/o sus células precursoras de manera que se vuelvan resistentes a la infección por el VIH.

Cura esterilizante del VIH: Tipo de curación de la infección por el VIH en investigación que implicaría que el virus desaparezca por completo del organismo.

Cura funcional del VIH: Tipo de curación de la infección por el VIH en investigación que implicaría que la persona ya no debe tomar

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViV para ONG

GLOSARIO DE TÉRMINOS SOBRE LA CURACIÓN DEL VIH

tratamiento antirretroviral para controlar el virus a pesar de que este no haya sido eliminado por completo del organismo.

D

Diana terapéutica: Molécula o parte de ella (normalmente una proteína) a la que se une un fármaco para ejercer su acción.

E

Endonucleasa: Enzima que cataliza la ruptura de regiones internas de una cadena de ADN o ARN (véase Exonucleasa).

Endonucleasa 'dedo de zinc': Tipo de endonucleasa que contiene regiones con átomos de zinc, que ayudan a unirse a proteínas, moléculas pequeñas y a la cadena de ADN o ARN que se pretende cortar. Se ha empleado para eliminar el correceptor CCR5 en células CD4 de personas infectadas por el VIH (véase Corceptor).

Enfermedad de injerto contra huésped: Cuadro clínico que puede tener lugar tras un trasplante de células madre hematopoyéticas por causa del ataque de las nuevas células inmunitarias sobre las células del nuevo organismo, que no reconoce como propias. Es potencialmente mortal, pero podría explicar en parte por qué se curó el paciente de Berlín y por qué podría haberse curado el de Londres (véase Paciente de Berlín y Paciente de Londres).

Estrategia *block and lock* ('bloquear y trabar'): Estrategia de cura funcional del VIH en investigación centrada en suprimir permanentemente la actividad de los reservorios (véase Cura funcional).

Estrategia *Kick and Kill* / *Shock and Kill* ('despertar y matar'): Estrategia de curación del VIH en investigación consistente en la combinación de fármacos antilatenia para activar las células

con infección latente y anticuerpos o inductores de la apoptosis para eliminarlas (véase Apoptosis).

Estrategia de intensificación de la Terapia Antirretroviral: Estrategia que ha sido investigada sin éxito con el objeto de curar la infección por el VIH. Consiste en tomar combinaciones que contienen más fármacos que las terapias estándar con el objeto de intentar eliminar por completo el VIH del organismo.

EHVA: La Alianza Europea por una Vacuna contra el VIH (EHVA, en sus siglas en inglés) es un proyecto quinquenal financiado por el Programa de Investigación e Innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea, diseñado para fomentar el desarrollo de una vacuna eficaz contra el VIH.

Erradicación: Véase Cura esterilizante.

Exonucleasa: Enzima que cataliza la ruptura de regiones del extremo de una cadena de ADN o ARN (véase Endonucleasa).

F

Fármacos antilatenia: Sustancias en investigación que podrían hacer aflorar el VIH de aquellos reservorios en los que se encuentra latente. Dado que los reservorios son los responsables de que la infección no pueda curarse con el tratamiento antirretroviral, su uso puede ser estratégicamente importante en el desarrollo de futuras terapias curativas. Algunas familias serían los inhibidores del punto de control inmunitario o los inhibidores de la proteína PD-1 y su ligando (véase Estrategia *Kick and Kill*).

G

Glicoproteína: Proteína que contiene una región formada por carbohidratos.

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

GLOSARIO DE TÉRMINOS SOBRE LA CURACIÓN DEL VIH

gp120: Glicoproteína del VIH con gran potencial para desencadenar la producción de anticuerpos (véase Antígeno).

gp41: Glicoproteína del VIH presente en su cubierta importante para el proceso de fusión de membranas previo a la infección de la célula huésped.

H

HAART: Siglas en inglés para TARGA (véase TARGA).

HIVACAT: Programa catalán para el desarrollo de vacunas efectivas contra el VIH, liderado por IrsiCaixa y el Servicio de Enfermedades Infecciosas y Sida del Hospital Clínic de Barcelona (véase IrsiCaixa).

HLA-B*5701 y HLA-B*2701: Partes específicas mutadas que han sido halladas en los antígenos presentes en los leucocitos de personas controladoras de élite (véase Controlador de élite).

I

IAVI: La Iniciativa Internacional por la Vacuna contra el Sida (IAVI, en sus siglas en inglés) es una organización de ámbito mundial sin ánimo de lucro, que trabaja para acelerar el desarrollo de vacunas preventivas frente al VIH (véase Vacuna preventiva).

Inhibidores del punto de control inmunitario: Familia de fármacos de reciente desarrollo que pueden bloquear la actividad de tres moléculas diferentes encargadas de inhibir la respuesta inmunitaria: CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico, en sus siglas en inglés), PD-1 (muerte celular programada 1, en sus siglas en inglés, un receptor que al activarse inhibe la respuesta inmunitaria) y PD-L1 (ligando 1 del receptor muerte celular programada, que al unirse a su diana tiene un efecto inmunosupresor). Aunque se desarrollaron frente al cáncer, podrían tener ciertos benefi-

cios en el campo del VIH tales como su actividad antitumoral o su capacidad de incrementar los niveles de CD4.

IrsiCaixa: El Instituto de Investigación del Sida IrsiCaixa es un instituto de referencia internacional, líder en la investigación para la erradicación del VIH/sida y las enfermedades relacionadas. La investigación que lleva a cabo afronta también otros retos de la biomedicina actual, como el estudio del microbioma o de las enfermedades infecciosas emergentes (véase HIVACAT).

L

Linfocitos T CD4+: Células inmunitarias encargadas de coordinar la respuesta inmunitaria. Son las principales células diana del VIH (véase CD4).

Linfocitos T CD4+ de memoria central: Son un subtipo de linfocitos T CD4+. Se encuentran en estado de reposo, a la espera de entrar en contacto con un antígeno específico para activarse. Pueden vivir muchos años y, si están infectados por el VIH, ser un reservorio del virus invisible al sistema inmunitario. Algunas estrategias que investigan la cura pretenden activarlos para hacerlos visibles al sistema inmunitario (véase CD4).

Linfocitos T CD4+ de memoria efectora: Son un subtipo de linfocitos T CD4+. Se generan cuando un linfocito T CD4+ se ha unido a un antígeno y ha activado su división y diferenciación. Su función es activar una rápida respuesta inmunitaria frente al patógeno portador del antígeno (véase CD4).

Linfocitos T CD8+: Linfocitos implicados en la respuesta inmunitaria celular. Pueden detectar células infectadas o cancerosas y eliminarlas (véase CD8).

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación ViiV para ONG

GLOSARIO DE TÉRMINOS SOBRE LA CURACIÓN DEL VIH

M

Macrófagos: Tipo de glóbulos blancos que se encuentran fuera del torrente sanguíneo –en los tejidos– y son capaces de ingerir bacterias y células infectadas o dañadas a través de un proceso llamado fagocitosis. Tras digerir dichas células procesa algunos antígenos y los expresa en su superficie para que los linfocitos puedan desarrollar una respuesta inmunitaria específica que incluiría la producción de anticuerpos. Aunque no son su principal célula diana, el VIH puede infectarlos, por lo que podrían actuar como reservorios del VIH en los tejidos (véase Reservorio del VIH).

MAP: Siglas en inglés de *monitoring antiretroviral post*. Concepto utilizado para evaluar la eficacia de una vacuna terapéutica. Monitorización de la carga viral semana a semana hasta el rebrote virológico tras la interrupción del tratamiento antiretroviral. El tiempo transcurrido hasta el rebrote virológico puede utilizarse como un indicador de la potencia de la vacuna terapéutica (véase ATI).

Modelos animales: Especies no humanas que se usan en investigación médica como referencia para probar nuevas estrategias terapéuticas.

Mutaciones de escape: Mutaciones del VIH que le confieren resistencia a un tratamiento, anticuerpo o intervención terapéutica.

N

Niña de Mississippi: Niña que nació con el VIH y recibió una terapia antirretroviral intensa dentro de las primeras 30 horas posteriores a su nacimiento. Entre sus 18 y sus 23 meses de vida fue desvinculada del seguimiento médico y al retomarlo se observó que tenía carga viral indetectable aun cuando llevaba tiempo sin tomar antirretrovirales. Se especuló que podría haberse curado, pero finalmente experimentó rebote virológico y tuvo que volver a la terapia antirretroviral.

P

Paciente de Berlín (Timothy Ray Brown): El paciente de Berlín (Timothy Ray Brown) fue la primera persona en obtener una cura esterilizante. Dicha cura tuvo lugar tras el tratamiento de una leucemia mieloide aguda con un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con la mutación $\Delta 32$ en las dos copias del gen del correceptor CCR5. Dicho trasplante debió ser realizado dos veces y precisó de unos procedimientos de quimioterapia y radioterapia previas para eliminar células tumorales, hechos que, junto al trasplante, probablemente tuvieron un papel relevante en su curación.

Paciente de Londres: Posible nuevo caso de curación del VIH a inicios de 2019. Como en el caso del paciente de Berlín, el paciente recibió un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con la mutación $\Delta 32$ en las dos copias del gen del correceptor CCR5, aunque el procedimiento previo al trasplante fue menos agresivo que en el paciente de Berlín, pues el paciente de Londres no recibió radioterapia.

Paciente de Düsseldorf: Posible tercer caso de curación del VIH comunicado en la CROI 2019. Como en los casos anteriores, el paciente se sometió a un trasplante de médula ósea de un donante con una mutación $\Delta 32$ en el gen CCR5; en noviembre del 2018 interrumpió el tratamiento antirretroviral y, hasta el momento, está en remisión. El reservorio viral es extremadamente bajo, y no se ha detectado material genético replicable en distintos tejidos analizados.

Pacientes de Boston: Los pacientes de Boston fueron 3 hombres con el VIH y linfoma en los que se intentó copiar la estrategia que llevó a la curación de Timothy Ray Brown, aunque sin éxito. A pesar de que también recibieron un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, en este caso sin la mutación $\Delta 32$ en el gen del correceptor CCR5, el tratamiento quimioterápico fue más leve que el usado en Timothy Ray Brown. Estos dos factores podrían estar detrás de la no obtención de la curación.

**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto go**

Jornadas de Formación ViV para ONG

GLOSARIO DE TÉRMINOS SOBRE LA CURACIÓN DEL VIH

Q

Quimérico/a: Organismo que contiene células o tejidos correspondiente a otro organismo (como, por ejemplo, ratones, con células sanguíneas humanas para ser usados en investigación). También puede usarse en proteínas (anticuerpos o receptores) que han sido generados artificialmente y/o introducidos en el organismo por ingeniería genética (véase Ratones BLT).

Quimiocinas: Proteínas implicadas principalmente en la transmisión de señales entre leucocitos para la regulación de la respuesta inmunitaria. Una de sus principales funciones es la quimiotaxis, que consiste en hacer que sus células diana se dirijan a un lugar determinado.

R

Ratones BLT (Sangre, Hígado y Timo, en sus siglas en inglés): Se trata de ratones en los que se han injertado células sanguíneas, hepáticas y hematopoyéticas humanas con el objeto de ser un modelo animal para la investigación preclínica del VIH. No sirven para estudios a largo plazo por su corta supervivencia, pero son más baratos y manejables que los primates (véase Quimérico/a).

Remisión del VIH: Estadio en el que no se detecta actividad del VIH en el organismo, pero las evidencias aún son insuficientes para considerar que la persona se ha curado.

Reservorio del VIH: Células del organismo que contienen ADN del VIH en su núcleo y son capaces de reactivar la infección si se suspende el tratamiento antirretroviral (véase Biomarcador del tamaño del reservorio latente).

S

siARN (siglas en inglés de ARN pequeño de interferencia): Fragmento de ARN capaz de inhibir de forma específica un determinado gen en la célula infectada por un virus. Normalmente, las células utilizan el llamado ARN mensajero para copiar la información genética que actúa como manual de instrucciones para elaborar proteínas y el siARN es un tipo especial de ácido ribonucleico que destruye este ARN mensajero.

T

TARGA: Siglas de terapia antirretroviral de gran actividad. Se desarrolló a mediados de la década de 1990 y consiguió que la infección por el VIH pasara a ser de evolución crónica. Consiste en la combinación de tres fármacos antirretrovirales de dos familias diferentes, aunque este concepto está en revisión tras el desarrollo de terapias con solo dos fármacos y niveles de eficacia equiparables a las terapias de tres.

Trasplante alogénico: Trasplante proveniente de un donante compatible. Un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas resistentes al VIH ha sido la causa de la curación de dos personas con el VIH.

Trasplante autólogo: Trasplante de tejido de una persona a sí misma. En el caso del VIH, se está investigando el autotrasplante de células madre hematopoyéticas previa modificación con técnicas de ingeniería genética para volverlas resistentes al VIH de manera que, tras ser trasplantadas, generen células CD4 resistentes a la infección.

Tropismo: Tendencia que una determinada cepa del VIH tiene hacia el uso del correceptor CCR5 o el correceptor CXCR4 para entrar en la célula huésped (véase Correceptor).

GLOSARIO DE TÉRMINOS SOBRE LA CURACIÓN DEL VIH



Vacuna preventiva: Vacuna cuyo objetivo consiste en evitar que una persona se infecte por el VIH.

Vacuna terapéutica: Vacuna dirigida a personas ya infectadas para que puedan controlar la infección sin antirretrovirales o –idealmente– para que obtengan la remisión o la cura de la infección por el VIH.

Vector: Virus o derivado artificial de un virus utilizado para la introducción de genes o proteínas en una célula. Se utilizan en el desarrollo de vacunas preventivas o terapéuticas para, por ejemplo, introducir genes que codifican proteínas capaces de inducir una respuesta inmunitaria eficaz frente al VIH.

Virión: Es la forma final de un nuevo virus una vez se ha replicado su ancestro. Es la partícula vírica que infecta a una célula.

Virión defectivo: Copia del VIH incapaz de replicarse. Se produce por mutaciones del virus en regiones de su genoma importantes para la replicación. Son frecuentes, pues las enzimas del virus no corrigen errores durante la transcripción inversa del material genético.

Virus adeno-asociados (AAV, por sus siglas en inglés): Son un tipo de virus utilizados como vector para llevar material genético al interior de células humanas. No causan infecciones sintomáticas en humanos y se usan en el desarrollo de vacunas terapéuticas para promover la generación de anticuerpos u otras proteínas (véase Vector).

Virus de la inmunodeficiencia simica (VIS): Virus perteneciente a la familia del VIH que afecta a primates. Se ha usado ampliamente en fases de investigación preclínicas.

Virus de la inmunodeficiencia simica/humana (VISH): Virus híbrido del virus de la inmunodeficiencia humana y simica. Se usa para que los resultados en primates de los estudios preclínicos sean más extrapolables a humanos que los derivados del VIS (véase VIS).

Vector: Virus o derivado artificial de un virus utilizado para la introducción de genes o proteínas en una célula. Se utilizan en el desarrollo de vacunas preventivas o terapéuticas para, por ejemplo, introducir genes que codifican proteínas capaces de inducir una respuesta inmunitaria eficaz frente al VIH.

Virión: Es la forma final de un nuevo virus una vez se ha replicado su ancestro. Es la partícula vírica que infecta a una célula.

Virión defectivo: Copia del VIH incapaz de replicarse. Se produce por mutaciones del virus en regiones de su genoma importantes para la replicación. Son frecuentes, pues las enzimas del virus no corrigen errores durante la transcripción inversa del material genético.

Virus adeno-asociados (AAV, por sus siglas en inglés): Son un tipo de virus utilizados como vector para llevar material genético al interior de células humanas. No causan infecciones sintomáticas en humanos y se usan en el desarrollo de vacunas terapéuticas para promover la generación de anticuerpos u otras proteínas (véase Vector).

Virus de la inmunodeficiencia simica (VIS): Virus perteneciente a la familia del VIH que afecta a primates. Se ha usado ampliamente en fases de investigación preclínicas.

Virus de la inmunodeficiencia simica/humana (VISH): Virus híbrido del virus de la inmunodeficiencia humana y simica. Se usa para que los resultados en primates de los estudios preclínicos sean más extrapolables a humanos que los derivados del VIS (véase VIS).

ENTIDADES PARTICIPANTES EN LAS XXII JORNADAS DE FORMACIÓN Viiv PARA ONG



**Horizonte del VIH:
Curación y cuarto 90**

Jornadas de Formación Viiv para ONG



Horizonte del VIH: Curación y cuarto 90

Jornadas de Formación ViiV para ONG

Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH

c/ Avinyó 44, tercera planta, 08002-Barcelona, España

c/ Gandía 1, local 9A, 28007-Madrid, España

info@gtt-vih.org / madrid@gtt-vih.org

www.gtt-vih.org

El Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt-VIH) es una organización no gubernamental con sede en Barcelona y Madrid (España) y declarada Entidad de Utilidad Pública. Se puede contactar con gTt-VIH llamando al +34 932 080 845 (Barcelona), +34 683 280 312 o escribiendo a info@gtt-vih.org.

Para más información: **www.gtt-vih.org**.

Los materiales elaborados por el Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt-VIH) no tienen copyright. Nuestros contenidos y materiales se someten a la licencia CCBY-NC-SA 2.5 ES de Creative Commons según la cual se puede compartir y adaptar el material siempre que se reconozca la autoría y se indique si se han realizado cambios; siempre que no se utilice para una finalidad comercial; y siempre que, si se remezcla, transforma o crea a partir del material, se difunde el producto resultante bajo la misma licencia que el original.

