

SALUD PÚBLICA Y ERRADICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

José Verdejo Ortés (1)

(1) Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. Madrid, España.

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

RESUMEN

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se integra en el genoma celular y permanece activo o latente de manera indefinida. La terapia antirretroviral suprime la replicación viral a niveles indetectables, pero no erradica el virus. Nuevas estrategias terapéuticas se están desarrollando, tales como la terapia génica, el llamado *shock and kill*, los anticuerpos monoclonales neutralizantes o las vacunas terapéuticas, que sumadas a intervenciones biomédicas (especialmente la profilaxis pre-exposición) están generando un elevado optimismo entre la comunidad científica como armas para la erradicación viral. Sin embargo, no prestamos suficientemente atención al comportamiento humano como elemento imprescindible para obtener la eliminación definitiva. Necesitamos potenciar la Salud Pública con las herramientas humanas y económicas pertinentes para poder alcanzar dicha erradicación. El desarrollo aislado de estrategias terapéuticas eficaces no evitará que el virus de la inmunodeficiencia humana continúe entre nosotros si no impulsamos y desarrollamos la Salud Pública.

Palabras clave: Virus de la inmunodeficiencia humana, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, Erradicación de la enfermedad VIH, Profilaxis pre-exposición.

ABSTRACT

Public health and eradication of infection by the Human Immunodeficiency Virus

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) is integrated into the cellular genome remaining active or latent indefinitely. Antiretroviral therapy suppresses viral replication to undetectable levels but does not eradicate the virus. New therapeutic strategies are being developed, such as gene therapy, shock and kill, neutralizing monoclonal antibodies or therapeutic vaccines, which together with biomedical interventions, especially pre-exposure prophylaxis, are generating high optimism among the scientific community as weapons for a viral eradication. However, we do not pay enough attention to human behavior as an essential element to obtain eradication. We need to promote Public Health with the necessary human and economic tools to achieve eradication. The sole development of effective therapeutic strategies will not prevent the human immunodeficiency virus from continuing among us if we do not promote and develop Public Health.

Key words: Human immunodeficiency virus, Acquired immunodeficiency syndrome, HIV-disease eradication, Pre-exposure prophylaxis.

INTRODUCCIÓN

En 1981 se describieron los primeros casos del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (sida)^(1,2). Poco tiempo después se identificó al agente causante de este cuadro de inmunosupresión^(3,4). Se trataba de un ARN-virus perteneciente a la familia *retroviridae*, que infectaba por vía parenteral y sexual, y que fue denominado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Tras un breve período de tiempo, la enfermedad se extendió explosivamente por todos los continentes, generando una enorme pandemia. A mediados de 1988, ya se habían comunicado 100.000 casos de sida a la Organización Mundial de la Salud⁽⁵⁾. A pesar de los increíbles y rápidos avances que se han realizado hasta la actualidad, continúa siendo una pandemia de magnitud inexcusable. Así, las últimas estimaciones del *Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH* (ONUSIDA) indican que en la actualidad hay 37 millones de personas infectadas a nivel mundial⁽⁶⁾.

El descubrimiento del VIH como agente causante del sida permitió centrar esfuerzos en el desarrollo de fármacos antirretrovirales (FAR) que pudieran impedir el efecto deletéreo sobre el sistema inmune. En 1986 se publicaron los primeros datos sobre la eficacia de la zidovudina⁽⁷⁾, y posteriormente sobre la de la didanosina⁽⁸⁾ y de la zalcitabina⁽⁹⁾. Todos ellos actuaban inhibiendo la transcriptasa inversa del VIH como análogos de nucleósidos. El uso de estos fármacos en mono o biterapia generaba un escaso beneficio a los pacientes. A principios de la década de los noventa, se desarrollaron nuevos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, así como inhibidores de la proteasa viral. En 1996, el uso combinado de fármacos de diferentes familias en forma de una triple terapia marcó un punto de inflexión en la evolución de la enfermedad^(10,11,12). Con la aparición de esta terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), asistimos a una marcada

disminución de la morbimortalidad provocada por el VIH⁽¹³⁾. Desde entonces, se ha avanzado de forma importante en la síntesis de nuevos FAR, mejorando sustancialmente la eficacia y seguridad de los mismos. Así, no sólo se dispone de un elevado número de fármacos que actúan sobre diferentes puntos del ciclo vital del VIH, sino que se ha mejorado en su eficacia, se han disminuido los efectos adversos (mejorando sustancialmente la tolerancia) o se han obtenido coformulaciones que permiten una triple terapia mediante la administración de un solo comprimido diario. Todo ello ha permitido mejorar la adherencia al tratamiento. Los FAR, prescritos en combinaciones adecuadas y en sujetos con buena adherencia, consiguen una reducción de la carga viral plasmática (CVP) a niveles indetectables en la inmensa mayoría de pacientes. Sin embargo, no impiden que el virus permanezca integrado en el ADN celular, por lo que la suspensión del TARGA lleva inevitablemente a un repunte de la CVP, expresión de replicación viral. Se observa una anecdótica excepción en los llamados controladores posttratamiento, que permanecen con una CVP indetectable tras la suspensión de los FAR⁽¹⁴⁾.

A pesar de la indiscutible eficacia de las combinaciones de FAR aparecida en la década de los noventa, la ausencia de éxito en la totalidad de los pacientes, sus potenciales efectos tóxicos y la propia inmunopatogénesis de la infección por el VIH determinó que las investigaciones para diseñar estrategias terapéuticas no se detuvieran con la aparición del TARGA. Así, se mantuvieron de forma ininterrumpida, explorando diversas opciones que pudieran sustituirlos y/o intensificar sus efectos^(15,16). Se plantearon abordajes actuando sobre prácticamente todas las proteínas del VIH y sobre todas las fases del ciclo replicativo del VIH, como acciones sobre factores de restricción intracelulares, estrategias para activar la respuesta inmunológica celular o para obtener efectos contra células infectadas⁽¹⁶⁾. Sin embargo, todas estas

terapias alternativas y/o coadyuvantes, con un mayor o menor grado de eficacia, adolecían, al igual que la propia TARGA, de la capacidad para erradicar el VIH.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El uso de la terapia antirretroviral (TAR) nos situó ante un escenario de control de la replicación viral pero sin erradicación del virus y, por tanto, sin curación de la infección. Siempre se ha prestado especial atención a los reservorios de células infectadas de forma latente como responsables del mantenimiento de la infección, aún a pesar de la supresión de la replicación viral, con la consiguiente carga viral plasmática suprimida. Así, y aun disponiendo de una TAR eficaz desde 1996, siempre se han investigado terapias que pudieran ser eficaces frente a los reservorios. A finales de la década de los noventa, se iniciaron tratamientos con citocinas o agentes activadores de la inmunidad, con el objetivo de eliminar los reservorios latentes. Tales terapias se basaban en el principio de que la inducción de la replicación viral podía matar células infectadas o hacerlas susceptibles al sistema inmune (*immune activation therapy* -IAT-)⁽¹⁷⁾. Inicialmente, *in vitro* o *in vivo*, se ensayaron las terapias IL-2, OKT3, IFN- γ y TNF- σ o prostratina. “Despertar y golpear” (*shock and kill*) es un enfoque consistente en el uso de fármacos que anulen la latencia viral, activando la transcripción de los virus integrados en el genoma. Los fármacos que podrían ser válidos en esta estrategia son numerosos e incluyen aquellos que actuarían sobre las rutas de señalización implicadas en el mantenimiento de la latencia viral (como IL-7), los activadores de NF κ B, PCK *-protein kinase C modulators-* (como la prostratina ya citada o, más recientemente, la briostatina), o bien modificadores de la cromatina. Entre estos últimos, se incluyen las histonas desacetilasas (HDAC), tales como vorinostat, romidepsina, panabinostat, entinostat, belinostat o givinostat,

o bien inhibidores de la metilación. Se han considerado otros fármacos como disulfiram, minociclina o auranofina⁽¹⁸⁾. Archin NM et al⁽¹⁹⁾, divulgaron en 2012 el primer trabajo que ponía de manifiesto que el vorinostat, un inhibidor de las histonas-deacetilasas, presentaba capacidad para activar la transcripción de virus latente. Esta estrategia pretende eliminar los reservorios mediante la reactivación de las células latentes para, en un segundo paso, actuar sobre ellas (*shock and kill*).

En 1996⁽²⁰⁾ se observó que la delección homocigota CCR5- Δ 32 protegía frente a la infección. La terapia génica, considerada como una estrategia que podría ser de gran utilidad en diferentes enfermedades (utilizando endonucleasas en dedo de zinc -ZDN-), se convirtió, al menos teóricamente, en una posibilidad adicional para el tratamiento de la infección por el VIH. Esta forma de terapia podría ser utilizada eliminando de las células diana genes necesarios que el VIH precisa para poder infectarlas, como pudiera ser el codificador del correceptor CCR5. Más de una década después, se puso de manifiesto, en un caso de trasplante de médula ósea, que esta estrategia podría tener utilidad terapéutica. El trasplante fue realizado a un paciente afectado de leucemia, y hasta la actualidad se acepta como el único que podría considerarse como un caso de curación. Este caso corresponde al denominado “paciente de Berlín”⁽²¹⁾. El paciente fue sometido a un trasplante de médula ósea a partir de un donante homocigoto para la delección CCR5- Δ 32. Tras dicho trasplante, y en ausencia de TAR, el paciente mantiene carga viral indetectable y los intentos para demostrar la presencia del virus en sangre y tejidos han sido hasta ahora infructuosos. A partir de esta experiencia, y basándose en el uso de ZFN, se ha planteado la posibilidad de provocar una delección artificial de los 32 pares de bases del gen codificador del correceptor CCR5, dando lugar así a linfocitos CD4+ resistentes a la infección por VIH con tropismo R5, al ser portadores de

la delección CCR5-Δ32. Por otra parte, las endonucleasas en dedo de zinc podrían ser útiles para provocar delecciones artificiales, no solo en posición CCR5, sino en otras zonas necesarias para la viabilidad del VIH. Basándose en el uso de ZFN se han publicado diversas comunicaciones aportando datos preliminares^(22,23,24,25).

La terapia génica y el tratamiento *shock and kill* han mostrado efectos prometedores, pero eficacia moderada, por lo que las asociaciones de distintas terapias, ya en investigación, son aún más halagüeñas. El uso combinado de las estrategias mencionadas con vacunas terapéuticas y/o anticuerpos monoclonales ampliamente neutralizantes, especialmente combinados entre ellos, y/u otros tratamientos en desarrollo, dibujan un futuro más optimista. Así se desprende de las presentaciones discutidas en *The Fourth Biennial Strategies for an HIV Cure Meeting*, celebrado en 2018⁽²⁶⁾. Se presentaron datos de estudios en humanos y en primates no humanos de diversos tratamientos, con resultados tales como el bloqueo de la integrina $\alpha 4\beta 7$ mediante el vedolizumab, el uso de inmunomoduladores (superagonista IL15, anticuerpos anti PD-1, etc.) o del agonista TLR7, así como de las estrategias ya mencionadas.

INTERVENCIONES BIOMÉDICAS

Las intervenciones biomédicas *Test and Treat* (realizar serología y tratar a todos los pacientes con el objetivo de disminuir la transmisión, disminuyendo la carga viral comunitaria) y la profilaxis pre-exposición (*pre-exposure prophylaxis* -PrEP-) constituyen armas que, sumadas a las estrategias terapéuticas anteriormente citadas, podrían aproximarnos a una potencial erradicación de la epidemia por el VIH.

Granich et al⁽²⁷⁾, basándose en un modelo matemático para Sudáfrica, sugirieron que la universalización de la prueba del VIH en la población heterosexual y el tratamiento inmediato

de los individuos infectados, podría conducir a la eliminación virtual de la enfermedad por el VIH. Paralelamente, se conocían datos que sugerían firmemente que los pacientes infectados y tratados con FAR, además de con carga viral plasmática indetectable, difícilmente infectaban a sus parejas serodiscordantes^(28,29,30). Basándose en estos modelos matemáticos y en la experiencia clínica, la OMS estableció el objetivo de alcanzar en 2020 la llamada “cascada 90-90-90”: el diagnóstico del 90% de los individuos infectados, el tratamiento del 90% de ellos y la supresión virológica en el 90% de los tratados, nos llevaría a un descenso del 70% en la incidencia de nuevas infecciones entre 2010 y 2030⁽³¹⁾. Alcanzando el objetivo 90-90-90, que implica una disminución de los diagnósticos tardíos (DT) y una baja carga viral comunitaria, y considerando los resultados de los estudios PARTNER 1 y 2, que han consolidado el principio de que las probabilidades de transmisión del VIH a partir de pacientes con carga viral suprimida son despreciables, tanto en contactos heterosexuales como homosexuales, deberíamos estar ante un escenario de descensos continuados en las tasas de incidencia de nuevas infecciones. No hay que olvidar que en estos estudios mencionados no se detectó ninguna infección en más de 130.000 contactos sexuales, y el límite superior del intervalo de confianza varió entre 0,24 y 2,74, dependiendo del tipo relación sexual^(32,33).

La PrEP, como intervención biomédica, ha sido objeto de un reciente Documento de Consenso por parte del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social⁽³⁴⁾. La PrEP ha mostrado un grado de eficacia variable en los estudios clínicos desarrollados con la coformulación de tenofovir disoproxil fumarato junto con emtricitabina (TDF/FTC). Su efectividad, en términos de reducción en la tasa de infección por el VIH, se ha estimado en un rango muy amplio, relacionado directamente con el grado de adherencia. Así, los resultados de los

estudios VOICE⁽³⁵⁾ y FEM-PrEP⁽³⁶⁾, donde la adherencia fue baja, contrastan con el 86% de reducción en la tasa de infección observada en los estudios IPERGAY⁽³⁷⁾ y PROUD⁽³⁸⁾, donde el cumplimiento fue mucho más elevado. Por tanto, la toma diaria o a demanda de un comprimido de TDF/FTC genera elevada protección ante la adquisición del VIH en los contactos sexuales cuando la adherencia es correcta.

¿ES REALMENTE VIABLE LA ERRADICACIÓN? ¿Y LA SALUD PÚBLICA?

A lo largo del manuscrito y de forma consecutiva se han mencionado diversas estrategias terapéuticas. Unas son una realidad, como las combinaciones de FAR, que han permitido cambiar el pronóstico de los pacientes. Otras, aún por desarrollar, se presentan con un futuro prometedor. El indiscutible valor del TAR no sólo reside en el beneficio que aporta a los pacientes en términos de morbilidad y mortalidad, sino que constituye la base del tercer 90 de la cascada 90-90-90 recomendada por la OMS. La terapia génica, el tratamiento dirigido a los reservorios (*shock and kill*) y sus potenciales combinaciones con los anticuerpos monoclonales neutralizantes, las vacunas terapéuticas u otros fármacos y las estrategias ya mencionadas, deberían permitirnos ver la luz al final del túnel. Las intervenciones biomédicas podrían aproximarnos aún más a esa luz. La terapia antirretroviral, las estrategias citadas para la erradicación viral, el propuesto *Test and Treat*, el objetivo 90-90-90 y la PrEP, deberían hacernos afrontar el futuro con un claro optimismo. Sin embargo, avanzamos a un ritmo más lento del deseado. Resulta poco probable alcanzar un escenario en el que todas las estrategias previamente citadas pudieran instaurarse conjuntamente, con la finalidad de erradicar la epidemia por el VIH. El uso de TAR es una realidad, pero la terapia génica, las vacunas terapéuticas, la estrategia *shock and*

kill o el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se encuentran en una fase incipiente, tal y como se desprende de las informaciones obtenidas de la cuarta reunión sobre estrategias para la cura del VIH (*The Fourth Biennial Strategies for an HIV Cure Meeting*, celebrado en 2018)⁽²⁶⁾. En una situación favorable, podríamos disponer de algunas de estas terapias a corto-medio plazo, pero parece inviable que pudieran utilizarse de forma masiva sobre millones de pacientes infectados por el VIH, especialmente en los países desfavorecidos. Desconocemos el coste económico que implicarían estas nuevas técnicas “erradicadoras”, pero no parece una imprudencia asegurar que este aspecto jugará un papel determinante en su uso. No hay que olvidar que solamente el empleo de FAR en España, en 2016, supuso un gasto anual superior a los 734 millones de euros⁽³⁹⁾, y observando la tendencia ascendente del gasto representada en la *Evaluación Plan Estratégico de Prevención y Control del VIH e ITS 2013-2016* del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, es fácil predecir que próximamente el presupuesto alcanzará los 1.000 millones de euros anuales. El anticuerpo monoclonal contra CD4 denominado ibalizumab, recientemente aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) de EEUU, supone un coste por paciente-año superior a los 100.000€. ¿Cuál será el coste de las diferentes estrategias que vayan desarrollándose? ¿Será asequible?. No podemos ni debemos renunciar a una sofisticada investigación que nos lleve a la erradicación viral, pero la complejidad de la misma, el tiempo necesario para su desarrollo, el coste económico de su investigación y de su potencial prescripción deben colocarnos en un plano pragmático, asumiendo que su disponibilidad para millones de pacientes no será posible ni a corto ni a medio plazo.

El campo de las intervenciones biomédicas es diferente. Los esfuerzos para desarrollar al máximo el planteamiento *Test and Treat*

y alcanzar el objetivo 90-90-90 son una realidad que en algunas zonas se encuentra muy avanzada⁽⁴⁰⁾. La PrEP ha sido aprobada en distintos países, incluyendo los pertenecientes a la Unión Europea, estando o no incluida en las prestaciones sanitarias⁽³⁴⁾. La disponibilidad de TAR junto a una correcta estrategia *Test and Treat*, debería facilitar el 90-90-90 en el mundo desarrollado. Sin embargo, los informes arrojan cifras discordantes⁽⁴⁰⁾. En relación a Europa, los mejores datos corresponden a Europa Occidental, con valores de 87-91-93, y con países como Suecia, Suiza o Reino Unido con cascadas de 90-97-95, 90-96-97 y 91-96-97, respectivamente⁽⁴⁰⁾.

Si consideramos que en nuestro entorno disponemos de TAR, y que disponemos de recursos para desarrollar al máximo la estrategia *Test and Treat* y lograr el objetivo 90-90-90, resulta difícil justificar la lenta evolución que experimentamos hacia la erradicación. En España, todos los años se diagnostican más de 4.000 nuevos casos de infección por el VIH⁽⁴¹⁾. El descenso comunicado en los dos últimos años obedece, al menos en parte, al retraso en la notificación/captación de casos por parte de pocas comunidades autónomas, siendo importante el descenso de casos comunicados por la Comunidad de Madrid⁽⁴²⁾, responsable de una fracción importante del total a nivel nacional. Necesitamos más tiempo para evaluar correctamente el papel que juega el retraso en la notificación de nuevos diagnósticos y, de esta forma, conocer la verdadera evolución de las tasas de incidencia, así como hasta qué punto este retraso es responsable del descenso de nuevos diagnósticos. En cualquiera de los casos, si queremos conocer la incidencia real, necesitamos una importante mejora de los Sistemas de Vigilancia Epidemiológica.

En lo relativo a la intervención biomédica *Test and Treat*, resulta sorprendente que no hayamos logrado disminuir el DT, manteniéndose las

mismas cifras desde 2009. Aproximadamente el 50% de los pacientes son diagnosticados con un recuento de linfocitos CD4+ por debajo de 350/ μ l⁽⁴¹⁾. En 2014, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social publicó una guía para potenciar el diagnóstico precoz⁽⁴³⁾. Sin embargo, y también de forma incomprensible, ha resultado poco útil en la consecución de su objetivo. Los porcentajes de DT se mantienen inapropiadamente elevados, asistiéndose a numerosas oportunidades perdidas. Un elevado número de pacientes son diagnosticados de infección por el VIH tras varios contactos con el sistema sanitario por trastornos que debieran hacer sospechar o, al menos, descartar una infección por el VIH. Cada uno de estos contactos constituye una oportunidad perdida de diagnóstico precoz^(44,45). Sin embargo, en relación a la cascada 90-90-90 en 2013 en España, y según datos del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, la fracción de pacientes infectados y no diagnosticados era del 18%⁽³⁹⁾, y en 2016 esta fracción se había reducido al 13,8%⁽⁴⁶⁾. Esta información, con un número de diagnósticos nuevos anuales que no desciende de forma significativa y con un porcentaje de DT que se mantiene prácticamente inalterable, nos obliga a ser cautos al interpretar este descenso de la fracción no diagnosticada.

Si en el mejor de los escenarios, con la disponibilidad de realizar pruebas serológicas para disminuir los DT y con la TAR incluida en la cartera de servicios (que actualmente ya no se considera una intervención biomédica sino una indicación clínica obligada para todos los pacientes, como consta en el Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida desde el año 2016⁽⁴⁷⁾, en base a los estudios START⁽⁴⁸⁾ y TEMPRANO⁽⁴⁹⁾) no hemos reducido sustancialmente el número de nuevos diagnósticos de infección por el VIH, ¿podría la PrEP tener algún papel? La PrEP, como intervención biomédica, ha demostrado su

eficacia en ensayos y estudios clínicos⁽³⁴⁾, pero sabemos que su eficacia depende del grado de adherencia, y también que el uso del preservativo no solo disminuye significativamente entre los individuos que la utilizan, sino que aumentan las prácticas de riesgo⁽⁵⁰⁾, con el correspondiente incremento observado en la incidencia de las infecciones de transmisión sexual⁽⁵¹⁾. Por otra parte, necesitamos resolver y contestar algunas cuestiones. ¿Quién debe prescribir y controlar a las personas bajo PrEP? ¿Dónde debe dispensarse la medicación? El documento del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social⁽³⁴⁾ establece la necesidad de contar con profesionales experimentados y con dispensarios específicos para proporcionar y controlar la medicación. Sin embargo, no parece que la Atención Primaria o la Atención Especializada Hospitalaria constituyan los centros que asuman la responsabilidad de esta intervención. Actualmente, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social está desarrollando un estudio en tres comunidades autónomas (Cataluña, País Vasco y Comunidad Valenciana), comparando tres modelos distintos de control y dispensación: centro de ITS hospitalario, centro de ITS extrahospitalario y centro comunitario⁽⁵²⁾. Los datos del estudio a las 24 semanas fueron presentados en el XIX Congreso Nacional sobre el Sida e ITS. Al igual que en otros estudios, la PrEP se mostró efectiva y segura, y se detectó un incremento de ITS entre los individuos incluidos en el estudio y un menor uso del preservativo. Para obtener información en relación al mejor modelo de control y dispensación, los autores concluyeron que se precisaba realizar el análisis completo del estudio⁽⁵²⁾.

La cascada 90-90-90, el nuevo mensaje “Indetectable=Intransmisible” (consolidado por los estudios PARTNER 1 y 2^(32,33)) y una futura intervención con PrEP, ¿podrían constituir la solución a la epidemia? Es posible que estemos idealizando la unión de estas intervenciones sin considerar que, por definición, están influenciadas

por factores relativos al comportamiento humano⁽⁵³⁾. Por tanto, deben asociarse a otras medidas preventivas que se recogen en la prevención combinada⁽⁵⁴⁾ (estrategias terapéuticas, intervenciones biomédicas y conductuales, aspectos sociales, derechos humanos). No podemos abordar la erradicación sin el concurso de la Salud Pública. Promocionar la salud sexual, potenciar la educación y el uso del preservativo, realizar estudios de contactos y otras medidas propias de la Salud Pública, son absolutamente necesarias para que la erradicación pueda ser una realidad en el futuro. Cuando leemos los resultados del estudio EMIS (resultados en España)⁽⁵⁵⁾, que ponen de manifiesto el elevado número de prácticas de riesgo, o cuando evaluamos el incremento continuo del denominado *chemsex* (incluyendo la práctica del *slamming* o consumo parenteral de drogas) con sus consecuencias⁽⁵⁶⁾, reforzamos la necesidad de la Salud Pública. Sin ella, los FAR, junto con las estrategias e intervenciones biomédicas que hemos revisado, no erradicarán la epidemia por VIH. En este sentido, Casabona J⁽⁵⁷⁾ ha escrito recientemente un editorial con un título muy acertado (*Profilaxis pre-exposición del VIH: que el árbol no impida ver el bosque*), promoviendo la inversión en Salud Pública. Un aspecto, quizás no valorado suficientemente, es la adherencia del paciente al sistema sanitario. No sólo se precisa una adherencia del paciente como individuo, sino una adherencia como colectivo. Resultará imposible el objetivo 90-90-90 si no mantenemos a los pacientes “conectados” con el sistema sanitario. Recientemente, la cohorte española VACH ha comunicado que en el transcurso de dos años se perdieron el 15% de los pacientes incluidos en dicha cohorte⁽⁵⁸⁾. Por tanto, es necesario reforzar el sistema sanitario para diagnosticar y mantener el máximo posible de pacientes conectados al mismo. El trabajo de Teira R et al⁽⁵⁸⁾ con la cohorte española VACH, relaciona una serie de variables con la pérdida del seguimiento, tales como ser pacientes sin TAR, inmigrantes, consumidores por vía parenteral, desempleo, estrato socioeconómico bajo,

etc. Esto determina la necesidad de identificar y trabajar sobre los grupos vulnerables.

Es evidente que todas las estrategias e intervenciones deben ser desarrolladas, pero también parece evidente que olvidándonos de la Salud Pública y dotándola de escasos recursos económicos y humanos, como sucede en la actualidad, la erradicación del VIH no va a ser fácil de conseguir. Si no trabajamos con una prevención combinada y con la potenciación de la Salud Pública, es más que probable que el VIH continúe entre nosotros por un período mucho más prolongado que el que se ha pronosticado⁽⁵⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumoniae – Los Angeles. MMWR 1981; 30: 250-252.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumoniae among homosexual men – New York City and California. MMWR 1981; 30: 305-308.
3. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220: 868-871.
4. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS et al Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220: 865-867.
5. Mann JM. The global picture of AIDS. 4th International Conference on AIDS. Stockholm, June 1988.
6. UNAIDS. Fact sheet 2018. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
7. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL et al. The efficacy of azidothymidine AZT in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987; 317: 185-191.
8. Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, Plank CS, Lavery M, Morse GD et al. 2',3' dideoxynosine ddi in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. A phase I trial. N Engl J Med 1990; 322: 1.333-1.340.
9. Abrams DI, Goldman AI, Launer C, Korvick JA, Neaton JD, Crane LR et al. A comparative trial of didanosina or zalcitabina after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. N Engl J Med 1994; 330: 657-662.
10. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosina, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. JAMA 1998; 279: 930-937.
11. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Bassett RL, Timpone J, Baruch A et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1996; 334: 1.011-1.017.
12. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D et al. Treatment with Indinavir, zidovudina and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997; 337: 734-739.
13. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338: 853-860.
14. Sáez-Cirión A, Bacchus Ch, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecroux C et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virologic Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy

- ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathon* 9(3): e1003211. doi: 10.1371/journal.ppat.1003211.
15. Abrams DI. Alternative Therapies. En *The Medical Management of AIDS*. Sande MA y Volberding PA eds. WB Saunders Company, Philadelphia 1999. p. 601-612.
 16. Antiviral Therapies. En: Levy JA, editor. *HIV and the Pathogenesis of AIDS*. Edición 2. Washington DC: ASM Press; 1998. p. 339-364.
 17. Kulkosky J, Pomerantz RJ. Approaching eradication of highly active antiretroviral therapy-persistent human immunodeficiency virus type 1 reservoirs with immune activation therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1.520-1.526.
 18. Smith MZ, Wightman F, Lewin SR. HIV Reservoirs and Strategies for Eradication. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012; 9: 5-15.
 19. Archin NM, Liberty AL, Kashuba A, Choudhary SK, Kuruc JD, Crooks AM et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature* 2012; 487: 482-485.
 20. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86: 367-377.
 21. Allers K, Hütter G, Hofmann J, Lodenjemper C, Rieger K, Thiel E et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5/32/32 stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117: 2.791-2.799.
 22. Holt N, Wang J, Kim K, Friedman G, Wang X, Taupin V et al. Zinc finger nuclease-mediated CCR5 knockout hematopoietic stem cell transplantation controls HIV-1 in vivo. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 839-847.
 23. Tebas P, Stein D, Tang WW, Frank I, Wang SQ, Lee G. et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med* 2014; 370: 901-910
 24. Burke BP, Levin BR, Zhang J, Sahakyan A, Boyer J, Carroll MV et al. Engineerin cellular resistente to HIV-1 infection in vivo using a dual therapeutic lentiviral vector. *Mol Ther Nucleic Acids* 2015; 4:e236.
 25. Hütter G, Bodor J, Ledger S, Boyd M, Millington M, Tsie M et al. CCR5 Targeted Cell Therapy for HIV and Prevention of Viral Escape. *Viruses* 2015; 7: 4.186-4.203.
 26. Kuo L, Lawrence D, McDonald D, Refsland E, Bridges S, Smiley S et al. Highlights from the Fourth Biennial Strategies for an HIV Cure Meeting, 10-12 October 2018, Bethesda, MD USA. *Journal of Virus Eradication* 2019; 5: 50-59.
 27. Granich RM, Gilks CF, Dye C, DeCock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009; 373: 48-57.
 28. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F et al. Rakai Project Study Group. Viral load and heterosexual transmission of HIV type 1. *N Engl J Med* 2000; 342: 921-929.
 29. Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; 23: 1.397-1.404.
 30. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N et al HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493-505.
 31. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 90-90-90 an ambitious target to help end the AIDS epidemic. Geneva; 2014. Disponible en http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf.
 32. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J et al PARTNER Study Group. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016; 316: 171-181.
 33. Rodger A, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O et al for the PARTNER Study Group. Risk of

- HIV transmisión through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 2019 May 2. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30418-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30418-0).
34. Plan Nacional Sobre el Sida-Grupo de Expertos PrEP. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Profilaxis Preexposición al VIH en España. Enero 2018. Disponible en https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PROFILAXIS_PREEXPOSICION_VIH.pdf.
35. Marazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodí N, Med M et al for the VOICE Study Team. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV infection among African Women. *N Engl J Med* 2015; 372: 509-518.
36. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S et al FEM-PrEP Study Group. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African Women. *N Engl J Med* 2012; 367: 411-422.
37. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I et al for the ANRS IPERGAY Study Group. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk For HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2.237-2.246.
38. McCamack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 53-60.
39. Informe de Evaluación Plan Estratégico de Prevención y Control del VIH e ITS 2013-2016. Dirección General de Salud Pública Calidad e Innovación 2018. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/planesEstrat/informeEvaluacion_VDweb_12Dicbre18.pdf.
40. Brown AE, Hayes R, Noori T, Azad Y, Amato-Gaucia AJ, Pharris A et al The ECDC Dublin Declaration Monitoring Network HIV in Europe and Central Asia progress in 2018 towards meeting the UNAIDS 90-90-90 targets. *Euro Surveill* 2018; 23(48):pii=1800622. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.48.1800622>.
41. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida – D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología – ISCIII. Madrid; Nov 2018. Disponible en https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf.
42. Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA, junio 2018. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid* 2018; 24: 43-46 Disponible en <http://www.comunidad.madrid/servicios/salud/boletin-epidemiologico>.
43. Guía de Recomendaciones para el diagnóstico precoz del VIH en el ámbito sanitario. Informes, Estudios e Investigación 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en <http://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GuiaRecomendacionesDiagnosticoPrecozVIH.pdf>.
44. Gullón A, Verdejo J, de Miguel R, Gómez A, Sanz J. Factors associated with late diagnosis of HIV infection and missed opportunities for earlier testing. *AIDS Care*. DOI: 10.1080/09540121.2016.1178700.
45. Agustí C, Montoliu A, Mascort J, Carrillo R, Almeda J, Elorza JM et al. Missed opportunities for HIV testing of patients diagnosed with an indicator condition in primary care in Catalonia, Spain. *Sex Transm Infect* 2016; 92: 387-392.
46. Unidad de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. Estimación del Continuo de Atención del VIH en España, 2016. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III / Plan Nacional sobre el Sida – Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación; 2019. Disponible en https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/ESTIMACION_DEL_CONTINUO_DE_ATENCION_DEL_VIH_EN_ESPANA.pdf.

47. Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2016). Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/RecomendacionesTARGesidaPNS_enero2016.pdf.
48. INSIGHT START Study Group, Lunfren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807.
49. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373: 808-822.
50. Liu AY, Vittinghoff E, Chillag K, Mayer K, Thompson M, Grohskopf L et al. Sexual risk behavior among HIV-uninfected men who have sex with men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized trial in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64: 87-94.
51. Kojima N, Davey DJ, Klausner JD. Pre-exposure prophylaxis for human immunodeficiency virus and sexually transmitted infection acquisition among men who have sex with men. *AIDS* 2016; 30: 2.251-2.252.
52. Iniesta C, Polo R. Grupo de trabajo del estudio de factibilidad de la PrEP en España. Profilaxis Pre Exposición al VIH en España: resultados preliminares a las 24 semanas del estudio de factibilidad de implementación de la PrEP. XIX Congreso Nacional sobre el Sida e ITS. SEISIDA. 2019, Alicante (abril 3-5). Abstract oral CO2.2.
53. Padian N, Buve A, Balkus J, Serwadda D, Cates W. Biomedical intervention to prevent HIV infection: evidence, challenges, and way forward. *Lancet*. 20/08; 372: (9638) 585-599.
54. Coates TJ, Richter L, Cáceres C. Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better. *Lancet*. 2008; 372: (9639) 669-684.
55. Encuesta on-line europea para hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (EMIS). Resultados en España. Informes, Estudios e Investigación 2013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en <https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/EncuestaEMIS2013.pdf>.
56. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, Cabello A, Téllez MJ, San J et al. Sexualized Drug Use (Chemsex) is Associated with High-Risk Sexual Behaviors and Sexually Transmitted Infections in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men: Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *AIDS Patient Care STDS* 2018; 32: 112-118.
57. Casabona J. Profilaxis pre-exposición del VIH: que el árbol no impida ver el bosque. *Aten Primaria* 2017; 49: 317-318.
58. Teira R, Espinosa N, Gutiérrez MM, Montero M, Martínez E, González F et al. Pérdidas de seguimiento de personas con infección por el VIH en la cohorte española VACH en el período 2013-2014: importancia de los factores sociodemográficos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019; 37: 361-366.
59. ONUSIDA. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida, 2014. Disponible en https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_es.pdf.