

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**NUEVAS TERAPIAS PARA COMBATIR LA INFECCIÓN POR VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Brandon Steven Contreras Ovalle
Wesley Didier Lapola Guerra

Medico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2021

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

- | | | |
|------------------------------------|-----------|---------------|
| 1. BRANDON STEVEN CONTRERAS OVALLE | 201317801 | 2724033260101 |
| 2. WESLEY DIDIER LAPOLA GUERRA | 201210440 | 2435839150101 |

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**NUEVAS TERAPIAS PARA COMBATIR LA INFECCIÓN POR
VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

El cual ha sido revisado y aprobado por el **Dr. Luis Gustavo de la Roca Montenegro**, profesor de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el ocho de octubre del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN COTRAG 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

1. BRANDON STEVEN CONTRERAS OVALLE 201317801 2724033260101
2. WESLEY DIDIER LAPOLA GUERRA 201210440 2435839150101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

NUEVAS TERAPIAS PARA COMBATIR LA INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Trabajo asesorado por el Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes y revisado por el Dr. Jorge Humberto Polanco González, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el ocho de octubre de dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO


Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva PhD
Decano

Guatemala, 8 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. BRANDON STEVEN CONTRERAS OVALLE



2. WESLEY DIDIER LAPOLA GUERRA



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**NUEVAS TERAPIAS PARA COMBATIR LA INFECCIÓN
POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

Del cual el asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes



Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes
Médico y Cirujano
Internista
Col. 14,298

Revisor: Dr. Jorge Humberto Polanco González

Reg. de personal 20140455



Dr. Jorge Polanco González
Médico y Cirujano
Col. 17257

ACTO QUE DEDICO

A DIOS

Al Ser supremo que para él es la Honra y Gloria, por haberme permitido culminar esta etapa de mi vida, ser la fuente de sabiduría. Porque a lo largo de mi vida ha sido mi guía y mi protección para poder realizar cada una de las metas propuestas, que tus planes son perfectos no me deja solo ni de noche ni de día es mi luz y mi compañía.

A MI MAMI

Amanda Ovalle Por ser la mejor madre del mundo por estar siempre a mi lado apoyándome, por darme todo en esta vida, por tus consejos, tus sacrificios porque a pesar de las adversidades de la vida me sacaste adelante, este triunfo es tuyo y mio la meta esta cumplida me convertiste en profesional con tu trabajo y esfuerzo, Dedicas tu vida a enseñarme principios y valores, en ti solo he encontrado apoyo durante estos 26 años no me alcanzara la vida para devolverte todo lo que haces por mí, Gracias por el amor, y por tu vida, que podamos celebrar juntos más triunfos Te Amo Mami.

A MI ABUELITA

Emilia Reyes Por tu apoyo incondicional, o y estar a mi lado en los momentos de alegría y tristeza. Por quererme y consentirme tanto, por tu esfuerzo y dedicación hacia mi, culminada la meta solo queda decir gracias, Te Amo Mama Emilia

A MIS DOCENTES Y MENTORES

A mis Catedráticos del Colegio La Preparatoria, Colegio San Sebastián y de la Universidad de San Carlos de Guatemala; por sus enseñanzas y haberme inculcado el Honor Sacrificio y Disciplina que me caracteriza.

Brandon Steven Contreras Ovalle

ACTO QUE DEDICO

A Dios: Por darme la vida, por acompañarme en todo momento, por guiarme en mi camino y por darme la fortaleza de seguir adelante y cumplir cada una de mis metas.

A mis Padres: Lesly Lapola y Marilú Guerra gracias por estar a mi lado y creer en mí siempre, por todos sus sacrificios y ejemplos, por sus consejos, por su amor, a ustedes dedico este triunfo por que sin ustedes esto no sería posible, los amo.

A mis Abuelos: Victor Lapola, Hilda Arriaza y Rogelio Guerra, aunque ya no se encuentren a mi lado sé que desde el cielo estarán orgullosos de este logro.

A mi Abuela materna: Juana Romero Gracias por sus sabios consejos y brindarme apoyo incondicional siempre.

A mis hermanos: Beverly Lapola y Geoffrie Lapola por siempre demostrarme su cariño y apoyo, por siempre estar cuando más los necesite, los amo.

A mis Tíos y Primos: Por sus palabras de aliento y cariño que me han demostrado a través de estos años.

A mi Familia de Zacapa: Sofía Díaz, Alexis García, Aníbal Rodríguez, Christian Salguero, Gustavo Arreaza, Jeny, Valentina y Santiago que me brindaron su apoyo durante mi EPS rural, lo que nos permitió conocernos más y formar un lazo de cariño entre nosotros, los quiero mucho.

A mi novia: Victoria Pérez por ser mi motivo de felicidad, por tu apoyo incondicional, comprensión, por no dejarme caer, por tu motivación y paciencia a lo largo de este camino, te amo.

A mi suegra: Bertalina Morales por su apoyo incondicional, amor y siempre estar para mí.

A mis Padrinos: Walter Fajardo Q.E.P.D. y Blanca Chavarría por darme mis primeras enseñanzas en el Centro Educativo Nueva Familia. Y un agradecimiento especial a mi maestra que recuerdo con mucho cariño, Blanca Fajardo de Carrera.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala: Por ser mi alma mater, mi casa de estudios, por dejar sembrado en mí ese sentimiento y lucha por ayudar a quien nos necesita.

Wesley Didier Lapola Guerra

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

A la Tricentenaria y Gloriosa Universidad de San Carlos de Guatemala, por abrirme las puertas al conocimiento y permitirme formar parte de esta magna casa de estudios superiores y egresar como profesional de la salud. “Id y Enseñad a Todos”

A LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Por ser nuestro segundo hogar durante 6 años, a los docentes que compartieron sus valiosos conocimientos e hicieron de nosotros unos profesionales de éxito. Por habernos dado la oportunidad de formarnos en una de las profesiones más nobles y permitirnos egresar como Médicos y Cirujanos de tan prestigiosa y Honorable Facultad de Ciencias Médicas.

A NUESTRO REVISOR

Dr. Jorge Humberto Polanco González, por su apoyo incondicional sus enseñanzas y consejos, así como el valioso aporte en la realización y culminación del presente trabajo de graduación. Gracias por su tiempo y aprecio.

A NUESTRO ASESOR

Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes por su apoyo incondicional, sus enseñanzas y guía en la culminación del presente trabajo de graduación. Gracias por sus aportes al presente trabajo.

A COTRAG

Dr. Luis Gustavo de la Roca Montenegro por su profesionalismo, incondicional apoyo así como sus enseñanzas en la realización del presente trabajo de graduación. Gracias por sus aportes como docente de investigación.

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom por su apoyo en el presente trabajo de graduación. Gracias por sus aportes para siempre ser mejores.

ÍNDICE

PRÓLOGO	i
INTRODUCCIÓN	iii
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	v
OBJETIVOS	vii
MÉTODOS Y TÉCNICAS	ix
CONTENIDO TEMÁTICO	
CAPÍTULO 1. Generalidades	1
CAPÍTULO 2. Nuevos tratamientos	13
CAPÍTULO 3. Estrategias de curación.....	23
CAPÍTULO 4. Análisis	29
CONCLUSIONES.....	31
RECOMENDACIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS.....	44

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha sido un problema de Salud Pública que afecta a millones de personas desde la década de los años 80. Abordar un tema tan complejo es difícil para cualquier investigador que desee colaborar en la erradicación de esta pandemia, que poco a poco ha ido logrando grandes avances.

Es necesario conocer las nuevas terapias eficaces para combatir la infección. Los tratamientos antirretrovirales han sido medicamentos revolucionarios al alcance de algunos pocos, debido al alto precio que conlleva.

Guatemala no ha sido la excepción en el combate contra el Virus de Inmunodeficiencia Humana/Síndrome Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA), han sido creadas clínicas de atención integral que en conjunto a los Hospitales Roosevelt y San Juan de Dios, proporcionan los nuevos tratamientos más eficaces.

Debido a esto, surge el interés de recopilar información de los nuevos tratamientos que se les da a los pacientes infectados con VIH en el Mundo.

Ha sido un verdadero orgullo ser el asesor de esta monografía en colaboración del Dr. Luis Antonio Rodríguez Cifuentes y guiar el trabajo de Brandon Steven Contreras Ovalle y Wesley Didier Lapola Guerra a quienes les deseamos que este sea el inicio de una vida profesión llena de éxitos.

INTRODUCCIÓN

El Virus de Inmunodeficiencia Humana/Síndrome Inmunodeficiencia Adquirida (VIH / SIDA) sigue siendo uno de los problemas de salud pública especialmente en países de ingresos bajos y medios; afectando a más de 35,3 millones de personas están infectadas por el VIH, de las cuales 2,1 millones son jóvenes (10 a 19 años). Debido a este grado de infección que ocurre en el mundo las enfermedades oportunistas y varios tipos de cáncer están tomando mayor importancia en la salud de las personas.

De acuerdo con los datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social existe un estimado de 36 mil casos de los cuales 25 mil conocen su estado serológico, esto corresponde a un 69% de la meta establecida en los Objetivos de Desarrollo Sostenible, además solamente 18 mil pacientes reciben un tratamiento antirretroviral en las Unidades de Atención Integral.

La importancia de conocer su estado serológico radica en obtener una vinculación al tratamiento y así brindar una mejor calidad de vida por medio del diagnóstico oportuno. A pesar de que las terapias antirretrovirales han ayudado al aumento de la esperanza de vida de los pacientes, es importante entender que la probabilidad de infección es muy alta en el mundo. Los esfuerzos en realizar una promoción, prevención, tratamiento y atención adecuada a los pacientes es la estrategia que debe poseer cualquier entidad de salud.

Desde 1984 ha existido una promesa de encontrar una vacuna contra el VIH, pero luego de 30 años, las investigaciones no han tenido resultados adecuados en sus pruebas. Es por eso por lo que los nuevos tratamientos de terapias antirretrovirales toman importancia por el constante interés y motivación de los investigadores para aportar nuevos conocimientos sobre la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El VIH / SIDA sigue siendo uno de los problemas de salud pública más graves del mundo. Especialmente en países de ingresos bajos y medios. Actualmente, más de 35,3 millones de personas están infectadas por el VIH, de las cuales 2,1 millones son jóvenes (10 a 19 años).¹

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que es una afección en la que el sistema inmunológico falla gradualmente y conduce a ciertas infecciones. El oportunismo y varios tipos de cáncer están floreciendo gracias a ello. La infección por VIH es causada por transferencia de sangre, semen, secreciones vaginales o leche materna, el VIH existe como partículas libres e infecta las células del sistema inmune. El VIH infecta células del sistema inmunológico, entre las cuales están los linfocitos T (especialmente TCD4 +, macrófagos y células dendríticas. La infección por virus provoca el agotamiento de las células TCD4 + por medio de una variedad de mecanismos, incluida la muerte de TCD4 + utilizando a los linfocitos citotóxicos CD8 que son capaces de identificar células infectadas o directamente como resultado de la replicación del virus en estas células.²

Durante décadas, los avances en el tratamiento del VIH han logrado controlar la infección y ralentizar su progresión al SIDA. La eliminación del VIH es actualmente uno de los desafíos más importantes en la investigación científica, por lo que buscamos métodos ideales de prevención y tratamiento de la enfermedad. La evidencia científica demuestra que el diagnóstico precoz de la infección por el VIH y la mejora en la prevención y el tratamiento de los antirretrovirales se han visto reflejados en las guías médicas oficiales por su gran eficacia para reducir el número de nuevas infecciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes que han sido infectados. Las vacunas siguen siendo un gran desafío terapéutico y habiendo muchas terapias profilácticas como fármacos nuevos en fases ya avanzadas de investigación es importante conocer las nuevas actualizaciones y compilarlas en un solo documento accesible para los profesionales de la salud ya que será de principal beneficio para pacientes con resistencia al tratamiento antirretroviral habitual. Un nuevo enfoque terapéutico consistiría en provocar la salida del virus de estos reservorios, induciendo la transcripción del genoma de las células infectadas, mediante agentes reactivadores de latencia (interleucinas, agonistas de TLR, activadores de PKC, inhibidores de HDAC, anticuerpos monoclonales), las células infectadas podrían ser destruidas mediante la estimulación de linfocitos CD8 o células NK^{3,4}

Guatemala tiene una atención especificada a pacientes con VIH a la vanguardia de los tratamientos por lo que es necesario conocer más acerca de las mismas, luego de revisar la información acerca del tema, surge la pregunta de investigación:

¿Cuáles son las nuevas terapias para combatir la Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana?

OBJETIVOS

3.1 Objetivo general:

Definir las tres principales terapias de fármacos que han obtenido resultados más prometedores aplicados como estrategia de curación en la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana.

3.2 Objetivos específicos:

- a) Describir el papel que cumplen los anticuerpos monoclonales como estrategia de curación de la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana
- b) Describir los anticuerpos neutralizantes de amplio espectro recién descubiertos como posible alternativa en la curación de la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana
- c) Definir la funcionalidad de la terapia combinada de antiretrovirales con anticuerpos monoclonales anti-VIH-1 en la curación de la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana

MÉTODOS Y TÉCNICAS

4.1 Tipo de estudio:

- Documental- Descriptivo.

La presente monografía es de tipo documental compilativa descriptiva, ya que para su elaboración se reunió material bibliográfico en relación con la temática que se abordó.

4.2 Términos de búsqueda para Virus de Inmunodeficiencia Humana

Se presenta la terminología médica y los calificadores utilizados en la presente investigación entre ellos: VIH, terapia genética, anticuerpos anti-VIH, reservorios de enfermedades, CL clasificación, EC economía, AD administración & dosificación, HI historia. (ver anexo 1)

4.3 Fuentes de información

Para obtener la información se realizó a través de la revisión de libros de texto, revistas médicas, boletines médicos, búsqueda en internet acerca de las investigaciones, se consultaron artículos científicos recientes disponibles en las bases de datos del NIH (Pubmed y PMC), LILACS, SciELO, ClinicalTrials.gov para obtener detalles acerca de los ensayos clínicos. Se procuró que los documentos consultados presentaran una antigüedad máxima de 5 años, para proporcionar una información lo más actualizada posible.

4.4 Material a utilizar

Debido a la elevada cantidad de información recogida en la base de datos NIH, fue necesario acotar la información mediante la aplicación de los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión utilizados para la búsqueda fueron:

- Se aceptaron revisiones bibliográficas y artículos originales.
- Artículos publicados en los últimos 5 años.

Los criterios de exclusión para la búsqueda han sido:

- Artículos a los que no se pudo tener acceso a través del acceso personalizado de la NIH.

4.5 Plan de trabajo

Para abordar los objetivos planteados principalmente se ordenó y analizó la información recabada en el material bibliográfico, luego de lo cual se realizó la monografía y se elaboraron conclusiones y recomendaciones. La información obtenida se presenta de forma descriptiva.

El trabajo se desarrolló de la siguiente manera:

- a) Elección de tema de monografía.
- b) Revisión del guion de monografía por asesor y revisor.
- c) Presentación de guion de monografía.
- d) Aprobación de guion de monografía por COTRAG.
- e) Realización de monografía
- f) Revisión de monografía por asesor y revisor.
- g) Presentación de monografía
- h) Presentación final de monografía a COTRAG.

4.6 Plan de análisis

Fue analizado y redactado de una forma crítica, expresando posturas personales sobre los distintos puntos de vista y la polémica sobre los mismos, referentes a las nuevas terapias en el tratamiento del VIH mediante búsqueda, análisis y evaluación crítica de los mismos.

Se presenta la información según su relevancia se revisaron 78 artículos de diferentes tipos de estudios, entre ellos: ensayos con asignación aleatoria, estudios de cohorte, casos y controles, reporte de caso, ensayos clínicos controlados. (ver anexo 2)

CONTENIDO TEMÁTICO

CAPÍTULO 1. Generalidades

SUMARIO

- **Historia del VIH y SIDA**
- **Epidemiología de la infección por VIH**
- **Características del VIH**
- **Clínica y desarrollo de SIDA (Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida)**
- **Sintomatología del SIDA**
- **Formas de Prevención del VIH/SIDA**
- **El VIH/SIDA en el Mundo**
- **Terapia Antirretroviral**

El presente capítulo abarca información sobre las generalidades del VIH, su historia, datos epidemiológicos en Guatemala, además de las características y estructuras principales de este lentivirus, sintomatología, clínica, desarrollo del SIDA, las formas de prevención de contagio de VIH/SIDA y las terapias antirretrovirales utilizada en el mundo y en Guatemala.

1.1 Historia del VIH y SIDA

En 1981 se diagnosticó los primeros casos de sida en Estados Unidos, en 1983 se identificó de la familia de los lentivirus un retrovirus, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1), como el causante de la enfermedad clínica, en 1985 en pacientes con SIDA en África fue aislado un nuevo virus el VIH-2.⁵

El equipo del instituto Pasteur de París dirigido por Françoise Barré-Sinoussi, Jean-Claude Chermann y Luc Montagnier el 20 de mayo de 1983 publicaron un artículo que anunciaba el descubrimiento del Virus de la Linfadenopatía (LAV) término que se asoció para describir el agrandamiento de los ganglios linfáticos que aparece en ciertas infecciones virales que posteriormente llamaron VIH, el cual estaba vinculado a los casos de inmunodeficiencia reportados desde 1981 y que estaban nombrados como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).⁶

El riesgo de desarrollar SIDA era alto en personas hemofílicas, receptores de transfusión de sangre y hemoderivados, drogadictos por vía intravenosa, lo que apoyó la

idea que la enfermedad era producida por un agente infeccioso transmitido por sangre. En 1982 se evidenció que la línea celular más afectada eran los linfocitos T CD4+, se le atribuyó a que un nuevo retrovirus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) estaba involucrado en la etiología.⁷

En 1984 el Dr. Robert Gallo de Instituto Nacional de Salud (NIH) en Estados Unidos, descubre el virus que causa el SIDA y lo llamo HTLV III.⁷

La controversia sobre donde había sido descubierto el agente etiológico que producía el SIDA, en NIH o el Instituto Pasteur seguía en 1985, las primeras pruebas fueron comercializadas para detectar el virus. LAV y HTLV-III son en realidad el mismo virus, que se denominó VIH "Virus de Inmunodeficiencia Humana" en 1986.⁷

1.2 Epidemiología de la infección por VIH

En la actualidad, la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y la enfermedad que produce, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es uno de los problemas principales de Salud Pública a nivel mundial. Se configura como una pandemia a finales del siglo XX, tanto a nivel de la propia infección por el VIH como del SIDA ya declarado.⁸

El número estimado de personas que viven con VIH para el año 2020 es de 37.5 millones, la principal forma de contagio sigue siendo las relaciones sexuales sin protección ya que para el 2020 1.5 millones de personas contrajeron la infección por el VIH, desde el inicio de la pandemia han fallecido 34.7 millones de personas hasta el 2020.⁹

En Guatemala, se documentó por primera vez la presencia del VIH en el año de 1984 con una vigilancia de 1era. generación identificando únicamente casos en la etapa avanzada, y fue fortalecida en el 2004 con la implementación de la vigilancia de 2da. generación, en donde se incorporan a la vigilancia otros aspectos de comportamiento, confesión con tuberculosis, antirretrovirales, embarazadas, medición del gasto y monitoreo de la mortalidad.¹⁰

Un análisis de las tendencias desde el registro original hasta la actualidad, muestra que la epidemia del país ha experimentado un notorio aumento, especialmente en Escuintla, Suchitepéquez, Guatemala, Izabal, Retalhuleu y Quetzaltenango.¹¹

En el sistema de vigilancia epidemiológica del año 1984 a diciembre del 2019 se han notificado un total de 37,556 casos acumulados de VIH, de los cuales el 61% (22,739/37,556) son hombres mayores de 15 años, el 34% (12,865/37,556) son mujeres mayores de 15 años y el 5% (1,952/37,556) son niños menores de 15 años de edad. Desde el inicio de la vigilancia en el país, el número de casos ha ido en aumento, pero a partir de 2008 el número de casos notificados ha disminuido. Asimismo, se puede observar que desde el inicio de la vigilancia, la tendencia de casos en ambos sexos es similar, aunque la frecuencia de casos es mayor en hombres mayores de 15 años. Actualmente, no es posible clasificar los casos de VIH notificados en el sistema de vigilancia por poblaciones clave.¹⁰

En la actualidad las nuevas estimaciones también ponen en descubierto que las enfermedades transmisibles siguen cobrándose en los países de ingresos bajos. Seis de las 10 principales causas de muerte en los países de ingresos bajos siguen siendo enfermedades transmisibles:

- Paludismo (sexta causa)
- Tuberculosis (octava causa)
- VIH/sida (novena causa)

Por su parte, en los últimos años, los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) apuntan a una desaceleración o estancamiento general de los progresos contra enfermedades infecciosas como el VIH, la tuberculosis y el paludismo.¹²

La Declaración Política de las Naciones Unidas sobre el VIH y el SIDA refleja una estrategia de respuesta rápida para acelerar la erradicación del VIH y poner fin a la epidemia del SIDA para 2030 mediante la mejora de la prevención, el tratamiento y los enfoques estructurales del VIH. Se han fijado metas ambiciosas para lograrlo con el objetivo de expandirse para superar la pandemia global en los próximos años.¹⁰

La Declaración Política hace un llamado a nivel mundial para la consecución de las siguientes 3 metas como forma de respaldar la agenda de 2030 para el desarrollo sostenible:

- En el 2020 el 90% de las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico respecto al VIH.
- En el 2020 el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH reciban terapia antirretroviral continuada.
- En el 2020 el 90% de las personas que reciben terapia antirretroviral tengan supresión viral.¹⁰

1.3 Características del VIH

El VIH es parte de la familia de lentivirus: Incluyen a los virus VIH-1 y VIH-2. Estos virus poseen un marcado linfotropismo y neurotropismo. Su característica principal es la de poseer una retrotranscriptasa o transcriptasa inversa capaz de, una vez en la célula, transformar el ARN del virus en ARN proviral. El VIH-2 es un virus descubierto en Senegal en 1985 y se distribuye en los países del Occidente africano. Clínicamente parece presentar menor patogenicidad, con una carga viral menor y una destrucción inferior de linfocitos T CD4+. La expresión clínica sería una menor progresión a SIDA. La transmisión es, además, menos eficaz, lo que explica su menor impacto epidemiológico. La respuesta inmune frente al VIH-1 no protege frente a este otro tipo de virus, por lo que pueden darse infecciones dobles. Se han desarrollado pruebas específicas para su diagnóstico, aunque en muchos casos se detectarían con las pruebas frente a VIH-1, al existir reactividad cruzada.¹³

1.3.1 Origen Del VIH

Tanto el VIH-1 como el VIH-2 provienen de 53 diferentes saltos interespecie de virus que infectan en la naturaleza a poblaciones de simios en África. El VIH-2 está muy cercano filogenéticamente al SIVsm, virus de la inmunodeficiencia del Sooty mangabey, una variedad de mono muy frecuente en África occidental. El origen del VIH-1 ha sido mucho más laborioso de esclarecer ya que proviene del agente que infecta en la naturaleza a la variedad de chimpancé *Pan troglodytes* que habita en zonas poco accesibles del sur de Camerún (SIVcpzPtt). Las cepas del

VIH-1 se han clasificado en tres grandes grupos según su homología genética y se piensa que representan diferentes episodios de salto interespecies. Estos son el grupo M (main o principal), el grupo O (outlier), y el grupo N (no M, no O). El grupo M se ha dividido en 9 subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J, K) y en cepas recombinantes entre ellos, denominados Formas Recombinantes Circulantes (CRF). Los cuales se forman por recombinación de fragmentos genómicos de distintos subtipos. Actualmente se han descrito más de 30 CRF y su número se incrementa constantemente.^{14,15}

1.3.2 Estructura del VIH

El VIH-1 tiene forma de esfera con un diámetro de 100-120 nm. Como ocurre con todos los virus con envoltura, la cual está compuesta de una bicapa lipídica tomada de la membrana de la célula humana durante el proceso de gemación de nuevas partículas. En este caso en esta envoltura se encuentran presentes algunas proteínas de la célula huésped y muy significativamente Env, la glicoproteína de envoltura del VIH. Env se encuentra anclada en la membrana y consiste en un heterotrímero formado por tres moléculas llamadas glicoproteínas 120 (gp120), en la zona más externa, y un tronco de una estructura transmembrana que consta a su vez de tres moléculas llamadas glucoproteína 41 (gp41). La estructura y funcionalidad de Env son claves para entender aspectos de la biología del VIH-1, tales como la interacción con receptores 55 celulares (tropismo) y la evasión inmune. Cada partícula del VIH-1 tiene una cantidad de estas estructuras de Env (spikes) relativamente pequeña: 14 ± 7 a lo que se añade su fragilidad al ser la unión entre gp120 y gp41 no covalente.¹⁶

Este factor probablemente es responsable de la fragilidad y corta infectividad de las partículas del VIH-1 ya que la mayoría de los spikes no son funcionales. No obstante, el diseño de la envuelta encierra algunas ventajas biológicas muy especiales de tal forma que precisamente Env es la principal responsable de que todavía no exista una vacuna protectora frente a la infección por el VIH-1. Los factores relacionados con la dificultad de neutralizar la infección por el VIH-1 están directamente relacionados con Env por los siguientes aspectos:

- a) Gran variabilidad de la envoltura con 5 regiones hipervariables en la zona más externa de gp120.

- b) Alto nivel de glicosilación de Env con más del 50% de su masa en azúcares (N-glicosilación), que impide la unión de anticuerpos (escudo de glicanos).
- c) Enmascaramiento conformacional, término que describe el que una de las zonas más vulnerables de Env, el sitio de unión con los correceptores (CCR5 ó CXCR4), no existe hasta que se organiza espacialmente después del cambio en la conformación de gp120 inducido por la interacción con CD4, y es por tanto muy poco susceptible a la neutralización mediada por anticuerpos.^{17,18}

1.4 Clínica y desarrollo de SIDA (Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida)

La infección por VIH tiene varias etapas clínicas, cada una con síntomas únicos. Por lo tanto, se hace mal la utilización del término SIDA.¹⁹

I. Fase de infección aguda retroviral

Este período va desde la invasión del virus hasta la formación de anticuerpos específicos contra el virus y suele ser de 6 a 12 semanas.²⁰

Puede ser asintomático como en la mayor parte de los casos.

Sintomática que puede presentar un cuadro clínico con manifestaciones síntomas y signos muy variados como:

- Generales: fiebre, faringitis, linfadenopatías, artralgias, mialgias, anorexia y pérdida de peso.
- Dermatológicas: erupción eritematosa maculopapular, urticaria difusa y alopecia.
- Gastrointestinales: náuseas vómitos diarrea y ulceraciones.
- Neurológicos: cefalea, dolor retro orbitario, meningoencefalitis, neuropatía periférica, radiculitis y síndrome de Guillain-Barré.¹⁹

Estos síntomas pueden durar de 6 a 8 semanas y no requieren tratamiento específico únicamente sintomático, durante esta fase la serología del VIH es negativa aun cuando los antígenos virales sean positivos.¹⁹

II. Fase asintomática de la infección por VIH u oportunistas menores

En esta etapa, el paciente puede estar completamente asintomático o tener síndrome adenoide con ciertas características: más de 3 meses de evolución, nódulos

duros pero no leñosos, móviles, indoloros, sin cambios en la piel, ocupando 2 o más áreas contiguas. Algunos pacientes presentan esplenomegalia, sea o no, el diagnóstico en esta etapa es a través de la serología del VIH. En esta etapa, el objetivo es que los pacientes conozcan su estado serológico.¹⁹

III. Fase sintomática de la infección por VIH u oportunistas menores

Con el paso de los años, la enfermedad progresa, seguida de la aparición de síntomas, los primeros síntomas o enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia, que se caracterizan clínicamente por los siguientes síntomas:

- Generales: síndrome febril de larga duración acompañado de sudores nocturnos y pérdida de peso.
- Hematología: síndrome de anemia y purpura trombocitopenica
- Linfadenopáticos: pueden disminuir los ganglios linfáticos.
- Respiratorios: tos seca persistente.
- Digestivo: diarrea crónica.
- Dermatológico: candidiasis bucal, dermatitis seborreica, herpes simple.
- Neurológicos: polineuropatía, síndrome depresivo y meningitis aséptica.¹⁹

IV. Fase sida u oportunistas mayores

En estadios avanzados, el VIH se caracteriza por las infecciones oportunistas y el desarrollo de tumores. Inmunológicamente, esto indica una fuerte supresión del sistema inmunológico con una disminución significativa de CD4 +. Hay una alta replicación viral favorecida por el sistema inmunológico deprimido. Se estima un viable caso de SIDA al paciente una vez que tiene numerosas afecciones oportunistas mayores.¹⁹

También se incluyó en la definición de SIDA para pacientes con un recuento de células CD4 de menos de 200 mm³ y clínicamente asintomático, también se incluye el termino debut SIDA para todos aquellos casos que el paciente presenta una enfermedad oportunista definitoria de sida o CD4 por debajo de 200 celulas.¹⁹

1.5 Sintomatología del SIDA

El SIDA constituye una etapa de vital importancia en la infección por VIH. En esta fase el paciente portador de VIH posee un sistema inmunocomprometido que no es capaz de reponer los linfocitos T CD4+ que ha perdido. Esto coincide con el aumento de la tasa

de replicación del virus y la capacidad del huésped para responder ante otros agentes patógenos.²¹

Las infecciones oportunistas le pueden conducir a la muerte al paciente como:

- Neumonía por P. jiroveci
- Sarcoma de Kaposi
- Tuberculosis
- Candidiasis
- Citomegalovirus

Siendo estas las más comunes en pacientes positivos, la mayoría de las pacientes con SIDA sobreviven menos de 3 años sin tratamiento antirretroviral, pero en este momento crítico, los medicamentos antirretrovirales pueden brindar una mejor calidad de vida y aumentar sus posibilidades de supervivencia.²¹

1.6 Formas de prevención del VIH/SIDA

Actualmente la epidemia del VIH/SIDA es ampliamente conocida y se confirma que no hay riesgo de contagio laboral familiar o parenteral. Los insectos no son vectores de contagio, como tampoco el contacto físico, siempre que se evite el contacto con las superficies mucosas, áreas con sangre o productos biológicos de una persona infectada.²²

a) Prevención sexual

Hay diversos tipos de garantías profilácticas

- Garantía absoluta: abstinencia sexual, incluida relación sin penetración, o tener únicamente una pareja fiel no infectada en el momento de iniciar la relación.
- Garantía dudosa, pero buena: disminución del número de parejas, evitar las relaciones sexuales con desconocidos, evitar mantener relaciones sexuales con personas que consumen drogas por vía intravenosa, utilizar preservativo.
- Falta de garantías: mantener relaciones sexuales con una persona de la que se desconoce su serología respecto al VIH equivale a estar epidemiológicamente en contacto con todas las personas con las que haya mantenido relaciones en los últimos 10 años; la combinación drogas-sexo

hace que crezca la posibilidad de olvidar las medidas preventivas necesarias; realizar prácticas sexuales que causen lesiones en áreas genitales o la deglución de fluidos corporales como el semen.²²

El manejo adecuado y responsable de preservativos masculinos y femeninos durante la penetración vaginal o anal puede proteger contra la propagación de las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), incluida la infección por el VIH. Las estadísticas demuestran que los preservativos masculinos de látex, si se utilizan de forma sistemática, tienen un efecto protector del 85% o más contra la infección por el VIH y otras ITS.²³

b) Prevención parenteral

La prevención por vía parenteral se subdivide en dos:

- Prevención en drogadicción: la mayoría de los adictos por vía intravenosa se infectan durante el primer año por compartir el material de inyección o por vía sexual. Para este tipo de pacientes la única garantía absoluta se consigue con el abandono de las drogas intravenosas, con el uso de jeringas desechables y evitando totalmente compartir las mismas.²²
- Prevención en transmisión sanguínea: actualmente es un problema totalmente superado, ya que se realiza una selección rigurosa de donantes acompañado de suficientes controles en la sangre donada.²²

c) Prevención de la transmisión vertical

La prevención vertical incluye: control durante el embarazo en mujeres seropositivas, a pesar de que más del 75% de los fetos llegan al parto sin infectarse. En caso de infección durante el embarazo debe recurrirse a tratamientos antirretrovirales cuya inocuidad para el feto se haya demostrado. La transmisión se produce durante el paso del feto por el canal de parto en la mayoría de los casos, pero se ha comprobado que la realización de una cesárea disminuye los índices de infección. Tras el parto se debe hacer un seguimiento estrecho de los niños expuestos a los antirretrovirales. Actualmente los efectos adversos son escasos. Se desaconseja la lactancia materna, ya que el VIH se excreta por la leche materna.²²

1.7 El VIH/SIDA en el mundo

Si bien los grupos gubernamentales adoptaron la declaración política para poner fin al SIDA de 2016, su visión se extiende mucho más allá del sector público, para incluir al sector privado, asociaciones sindicales o laborales, organizaciones basadas en la fe, organizaciones no gubernamentales (ONG) y otras organizaciones de la sociedad civil, entre ellas las que representan a las personas que viven con el VIH. Según se indica en la declaración política de 2016 para poner fin al SIDA, una respuesta exitosa ante el SIDA debe cuantificarse mediante la consecución de objetivos concretos delimitados temporalmente. Exigen un atento monitoreo de los avances conseguidos en la implementación de los compromisos e instan al secretario general de las Naciones Unidas a que emita informes anuales sobre esos avances. Estos informes están concebidos para identificar retos y limitaciones y para recomendar acciones que sirvan para acelerar y cumplir las metas propuestas. El monitoreo global del SIDA de 2021 representa el quinto año de enfoque hacia los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). También es el quinto y último año de informes sobre el marco de monitoreo del VIH para 2016-2021.²⁴

El VIH afecta a cada género, grupo de edad y cultura de manera distinta, por lo que los programas deben ajustarse a cada contexto. Las intervenciones no siempre serán lineales y poco flexibles dado que lo que funciona para las niñas adolescentes de una comunidad rural es diferente de lo que funciona para las que viven en una ciudad o para los adolescentes u otras personas que se inyectan drogas. Las intervenciones más efectivas, equitativas y sostenibles en materia de VIH son aquellas en las que los derechos humanos de las comunidades afectadas por la enfermedad se consideran la prioridad absoluta.²⁵

1.8 Terapia antirretroviral

La terapia antirretroviral no puede erradicar por si sola la infección por VIH, pero si puede:

- Inhibir la replicación del virus.
- Aumentar el número de linfocitos CD4 +.
- Reducir la morbilidad y mortalidad (relacionadas con el SIDA y otras comorbilidades).
- Mejorar la calidad de vida.
- Prevenir la transmisión sexual del VIH.²⁶

La terapia antirretroviral suele ser una combinación de tres o más fármacos de una variada clase de fármacos diferentes. Con el pasar de los años se ha comprobado que esta estrategia es la más eficaz para reducir el nivel de VIH en sangre. Hay muchas opciones de tratamiento antirretroviral que combinan tres fármacos contra el VIH en una sola pastilla y se toman una vez al día.²⁷

Las clases de fármacos contra el VIH incluyen:

- Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN).

Entre los fármacos se incluyen:

- ✓ Efavirenz (Sustiva)
- ✓ Rilpivirina (Edurant)
- ✓ Doravirina (Pifeltro).

Bloquean la proteína que el VIH necesita para replicarse.²⁷

- Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIN).

Entre los fármacos se incluyen:

- ✓ Abacavir (Ziagen)
- ✓ Tenofovir (Viread)
- ✓ Emtricitabina (Emtriva)
- ✓ Lamivudina (Epivir)
- ✓ Zidovudina (Retrovir)

Otras alternativas de las cuales se dispone son fármacos combinados, como:

- ✓ Emtricitabina/tenofovir (Truvada)
- ✓ Emtricitabina/tenofovir alafenamida (Descovy)

Son versiones defectuosas de los componentes básicos que el VIH necesita para replicarse.²⁷

- Los inhibidores de la proteasa (IP)

Entre los fármacos se incluyen:

- ✓ Atazanavir (Reyataz)

- ✓ Darunavir (Prezista)
- ✓ Lopinavir/ritonavir (Kaletra)

Inactivan la proteasa del VIH, otra proteína que el VIH necesita para replicarse. ²⁷

➤ Los inhibidores de la integrasa

Entre los fármacos incluyen:

- ✓ Bictegravir sódico/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato (Biktarvy)
- ✓ Raltegravir (Isentress)
- ✓ Dolutegravir (Tivicay)

Funcionan inhibiendo la proteína llamada integrasa que el VIH utiliza para insertar su material genético en los linfocitos T CD4+. ²⁷

➤ Los inhibidores de entrada o fusión

Algunos fármacos incluyen:

- ✓ Enfuvirtida (Fuzeon)
- ✓ Maraviroc (Selzentry)

Bloquean la entrada del VIH en los linfocitos T CD4+²⁷

En conclusión, el VIH es un virus altamente contagioso plasmado en las estadísticas epidemiológicas, con distintas características estructurales como formas de contagio, que la prevención sigue siendo uno de los pilares en la lucha contra la pandemia de VIH/SIDA en el mundo, la existencia de distintas Terapias Antirretrovirales (TAR) como la búsqueda de nuevas alternativas en la erradicación de este.

CAPÍTULO 2. Nuevos tratamientos

SUMARIO

- **Anticuerpos monoclonales**
- **Nomenclatura de anticuerpos monoclonales**
- **Anticuerpos monoclonales intravenosos de utilidad en VIH**
- **Limitaciones de los anticuerpos monoclonales**
- **Anticuerpos neutralizantes de amplio espectro**
- **Terapia antirretroviral combinada con anticuerpos anti-VIH-1**

En el presente capítulo se abordará sobre los anticuerpos monoclonales su mecanismo de acción, sus objetivos terapéuticos en el VIH/SIDA, su nomenclatura internacional y sus limitaciones de uso, por otro lado nos presenta una nueva terapia con anticuerpos neutralizantes que genera esperanza en pacientes con resistencia a múltiples fármacos antirretrovirales, a la vez plantea el desarrollo de una combinación de anticuerpos monoclonales con TAR como una alternativa en paciente con falla virológica y pocas probabilidades de control de la progresión de VIH/SIDA.

2.1 Anticuerpos monoclonales

Las bien conocidas moléculas de inmunoglobulina (anticuerpos) son componentes multifuncionales del sistema inmunológico. Los anticuerpos promueven diversas respuestas humorales a varios antígenos, incluidos los propios antígenos del huésped y sustancias extrañas. La mayoría de los anticuerpos producidos como parte de la respuesta inmune normal son policlonales, lo que significa que son producidos por varios linfocitos B. Al unirse o unirse a diferentes epítopos, cada uno tiene una ligera especificidad por el antígeno diana o al unirse al mismo epítipo con diferentes afinidades.

28

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son moléculas producidas por los linfocitos B, y se componen de: 4 cadenas polipeptídicas, 2 pesadas y 2 ligeras, que se unen con una disposición de "Y". Su estructura se puede dividir en una fracción cristalizable (Fc), una bisagra y una fracción variable (Fab), esta última con una región hipervariable. Es posible producir grandes cantidades de un anticuerpo a partir de una sola célula Bclon. Desde 1985, se han designado aproximadamente 100 Anticuerpos Monoclonales (mAb) como fármacos y continúan en proceso nuevas aprobaciones.²⁸

Los mAbs se dirigen contra una gran cantidad de antígenos y se están utilizando principalmente para el tratamiento de enfermedades inmunológicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS), la entidad responsable de la nomenclatura de mAb, informó en 2017 que se han otorgado más de 500 nombres de mAb.²⁸

Los mAb son preparaciones homogéneas de anticuerpos (o fragmentos de anticuerpos) en las que cada anticuerpo del producto es completamente idéntico en su secuencia de proteínas por lo que se espera que todos los anticuerpos tengan el mismo sitio de reconocimiento de afinidad con antígenos, interacciones y efectos biológicos similares. Esto distingue los mAb de los anticuerpos policlonales, que son diferentes en la secuencia de proteínas y reconocen epítomos heterogéneos en un antígeno.²⁸

2.1.1 Mecanismo de acción

Debido a que los mAb son sustancias biológicas, cada mAb puede tener aspectos únicos de un mecanismo de acción único. Una de las principales características de un mAb es su afinidad por un antígeno, que está determinada por la variable región determinante de la complementariedad (CDR). Los anticuerpos que presentan mayor afinidad se pueden seleccionar en el laboratorio. La afinidad se cuantifica mediante la constante de asociación para la unión entre el anticuerpo y un único antígeno monovalente in vitro.²⁸

Otro aspecto importante de los mAbs es su capacidad para reunir otras células y moléculas inmunes (como el complemento), las cuales pueden promover muerte de las células diana. Este reclutamiento está mediado por la porción Fc del anticuerpo, que incluye la segunda y tercera regiones constantes de cadena pesada.²⁸

2.1.2 Objetivos de los mAbs

2.1.2.1 Antígenos de superficie celular

El efecto esperado de un mAb que se dirige en contra un antígeno de superficie celular puede implicar el bloqueo de las funciones del receptor de la superficie celular o producir apoptosis de la célula diana.²⁹

Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR): en algunos casos, el antígeno diana puede ser un receptor de la superficie celular y la unión de mAb puede bloquear el ligando normal fisiológico de unirse al receptor, interfiriendo así con la función del receptor y, a su vez, previniendo la proliferación o supervivencia celular la terapia con mAb dirigida hacia este receptor es implementada en pacientes con cáncer debido que existen múltiples evidencias que sostienen que el EGFR tiene una función fundamental en la transformación y progresión tumoral.²⁹

Antígeno de Diferenciación 20 (CD20): es una moléculas marcadora principalmente en la superficie celular, reconocida por ciertos anticuerpos, usadas para la identificación del tipo de célula, en otros casos, el objetivo de los mAb puede ser una célula tumoral o un clon de células B que produce un autoanticuerpo CD20 es un marcador de superficie de células B dirigido por mAb, incluido rituximab. El mecanismo de la muerte celular puede implicar el reclutamiento de proteínas del complemento, fagocitos o células asesinas naturales (NK), que pueden promover destrucción de la célula que expresan el antígeno diana en su superficie.²⁹

El reclutamiento de mediadores inmunes generalmente ocurre a través de interacciones con la porción Fc del mAb. Los receptores Fc pueden modular los efectos de destrucción celular de mAb mediante el reclutamiento de células efectoras para efectuar Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos (ADCC) o mediada por anticuerpos fagocitosis por monocitos/macrófagos.²⁹

Los receptores Fc también pueden promover la muerte celular a través de la Citotoxicidad Dependiente del Complemento (CDC), en el que la unión de mAb a las células diana da como resultado la activación de la cascada del complemento. Algunos anticuerpos tienen características de ADCC y CDC, y en algunos casos, los mAb pueden

diseñarse adicionalmente para alterar su unión a Fc para mejorar la muerte celular.^{30,31}

Los receptores Fc se expresan en linfocitos, neutrófilos, monocitos, células dendríticas y células epiteliales. Los receptores Fc pueden ser diseñados para unirse a receptores específicos en subpoblaciones de células o para tener modificaciones específicas de glicoproteínas. Las propiedades del Fc la porción puede variar según el isótopo del anticuerpo pudiendo ser: IgG, IgA o IgM. La mayoría de los mAb terapéuticos son IgG1, que ha sido bien caracterizado por su vida media y funciones efectoras, incluida la fijación del complemento. La porción Fc puede unirse al complemento C1q y activar la ruta clásica de la cascada del complemento, o también puede unirse a los receptores en las células presentadoras de antígenos, lo que lleva a fagocitosis.³²

La porción Fc de los mAb se puede diseñar barajando los dominios Fc de varios isótopos de inmunoglobulina. Por ejemplo, IgG1 es un fuerte activador de ADCC e IgG3 recluta eficazmente el complemento; una fusión de estos dominios puede generar un mAb con ambos efectores funcionales.³²

2.1.2.2 Organismo infeccioso

El uso de mAbs contra patógenos infecciosos es un área de investigación. El mecanismo de los mAb terapéuticos para prevenir enfermedades infecciosas es similar al de la inmunidad humoral natural, aunque los detalles de los microbios y la eliminación no se han determinado completamente. Los usos potenciales incluyen la prevención o el tratamiento de infecciones específicas.³³

La mayoría de los mAb se dirigen a las proteínas de la superficie del virus, neutralizando la entrada del virus en la célula. Los mAb en VIH están en estudio pues pueden mejorar la inmunidad durante la infección activa, y se han obtenido resultados prometedores en modelos animales en los que se utilizan ampliamente anticuerpos neutralizantes.³³

2.2 Nomenclatura de anticuerpos monoclonales

Therapeutic monoclonal antibody nomenclature

Prefix	Substem A = Target*		Substem B = Source [¶]		Suffix
	Substem	Definition	Substem	Definition	
Random and distinctive	-ami	Amyloid protein	-a	Rat	-mab
	-ba	Bacterial protein	-axo	Rat-mouse	
	-ci	Cardiovascular	-e	Hamster	
	-fung	Fungal protein	-i	Primate	
	-gros	Skeletal muscle	-o	Mouse	
	-ki	Interleukin	-u	Human	
	-li	Immuno-modulating	-xi	Chimeric	
	-ne	Neural	-xizu	Chimeric-humanized	
	-os	Bone	-zu	Humanized	
	-toxa	Toxin			
	-ta	Tumor antigen			
	-vi	Viral antigen			

Fuente: UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citado el 19 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapeutic-monoclonal-antibodies>

Se creó un estándar de nomenclatura estandarizado para MAB para facilitar la identificación global de un nombre único para cada producto. El nombre de mAb especifica ciertas características como su objetivo propuesto, huésped primario, variante y asociación con otras moléculas. Las reglas de nomenclatura del grupo de expertos en Denominaciones Comunes Internacionales para Sustancias Farmacéuticas (DCI) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se publicaron originalmente en 1995 y se han actualizado periódicamente.^{34, 35}

Los documentos publicados por la OMS en 2014 y 2017 actualizan las (DCI) describiendo la clasificación de los nombres de mAb. Los nombres de mAb consisten en un prefijo, dos subtemas (reducido a un subtema en el documento de 2017) y un sufijo.^{34, 36}

El prefijo se denomina "aleatorio"; está destinado a proporcionar un nombre de fármaco único y diferenciado.³⁶

Los subtemas (también llamados "infijos") designan el objetivo ("Ci" para cardiovascular, "so" para hueso, "tu" para tumor) y la fuente (huésped) en que el anticuerpo se produjo originalmente ("u" para humanos, "o" para ratón), así como modificaciones ("-xi-" para quiméricos, "-zu-" para humanizado).³⁶

El segundo subtema (que especifica la fuente del anticuerpo y si es humanizado o quimérico) se eliminó en 2017 este cambio solo se aplica a los nombres de mAb creados después de mediados de 2017; los nombres creados antes de esa fecha no serán alterados.³⁶

El sufijo para todos los mAbs es "mab". Hay raras excepciones, como algunos de los primeros productos mAb que se produjeron antes de la implementación de la raíz "mab" que se estableció en 1990.³⁶

Las razones para eliminar el segundo subtema del hospedador designado incluyen varias cuestiones, como la creación de una gran cantidad de anticuerpos y nombres. A pesar de la falta de apoyo científico para las verdaderas diferencias clínicas y conceptuales, el uso de la información sobre especies como herramienta de marketing conduce a confusión y ambigüedad, especialmente en términos de anticuerpos quiméricos y humanizados. Por lo tanto, los mAbs nombrados después de mediados de 2017 pueden tener prefijos más largos y subtemas más cortos.^{36, 37}

2.3 Anticuerpos monoclonales intravenosos de utilidad en VIH

Si bien se emplea para designarlos el acrónimo mAb, de la frase en inglés monoclonal antibody, los mAbs se pueden dividir así en:

- Murinos, con sufijo -omab, son 0 % humanos, con un alto potencial inmunogénico.
- Quiméricos, -ximab, 66 % humanos y potencial inmunogénico intermedio.
- Humanizados, -zumab, 90 % humanos, con un potencial inmunogénico bajo.
- Humanos, -umab, 100 % humanos y un potencial inmunogénico muy bajo.³⁸

Los mAbs presentan varias formas de ser administrados de manera parenteral, por las rutas intravenosa, subcutánea o intramuscular. Se eliminan de dos formas principalmente:

- Endocitosis del complejo inmune (anticuerpo-antígeno) con degeneración lisosomal posterior
- Aclaramiento de la célula o molécula en el sistema retículo-endotelial.

El tiempo de depuración es variable y es más corto para los murinos (horas a días) y más largo para los humanos (semanas). La vía de excreción hepática o renal no tiene un papel significativo. El perfil de interacciones es muy bajo por su especificidad terapéutica.³⁹

2.3.1 Ibalizumab (Trogarzo)

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado un nuevo tratamiento para las personas infectadas por el VIH que han fallado las terapias disponibles. Ibalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 producido en células de mieloma murino que actúa como un inhibidor de VIH-1 dirigido por CD4 sin afectar la función CD4.⁴⁰

Esto bloquea la entrada de las partículas del virus VIH-1 en la célula huésped, previniendo la transmisión viral. Es el primer fármaco de una nueva clase, diferente de los fármacos anteriores considerados como inhibidores de la entrada, incluyendo enfuvirtida y maraviroc. La FDA designó Ibalizumab como terapia de vanguardia y le asignó estatus huérfano y revisión de prioridad. Se comercializa con el nombre de Trogarzo.⁴¹

2.3.1.1 Mecanismo de acción

Ibalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, bloquea que el VIH-1 infecte las células T CD4+ uniéndose al dominio 2 de CD4 e interfiriendo con los pasos posteriores necesarios para la entrada del VIH-1 partículas de virus en las células huésped y prevenir la transmisión viral que se produce a través de la fusión célula-célula.⁴²

2.3.1.2 Farmacodinámica

Se identificó una tendencia clara entre la exposición y la tasa de respuesta para el ensayo de fase 2b (TMB-202), que estudió dos dosis intravenosas diferentes administradas en dos intervalos de dosificación diferentes (cada 4 semanas vs. cada 2 semanas). Sobre la base de estos resultados se seleccionó el régimen de dosificación intravenosa recomendado, consistente en una dosis de carga de 2.000 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 800 mg cada 2 semanas.⁴²

2.3.1.3 Modo de administración

La solución diluida de Ibalizumab debe ser administrada por un profesional médico capacitado. Administrar como infusión intravenosa en la vena cefálica del brazo derecho o izquierdo del paciente. Si esta vena no es accesible, se puede usar una vena apropiada ubicada en otro lugar. No administrarse como un empujón intravenoso o bolo. La duración de la primera infusión (dosis de carga) no debe ser inferior a 30 minutos. Si no se han producido reacciones adversas asociadas a la infusión, la duración de las infusiones posteriores (dosis de mantenimiento) puede reducirse a no menos de 15 minutos. Después de completar la infusión, enjuague con 30 ml de 0,9% de cloruro de sodio inyectable. Todos los pacientes deben ser observados durante 1 hora después de completar la administración de la primera infusión de Ibalizumab. Si el paciente no experimenta una reacción adversa asociada a la infusión, el tiempo de observación posterior a la infusión puede reducirse a 15 minutos después. Si se omite una dosis de mantenimiento (800 mg) de Ibalizumab 3 días o más después del día de administración programado, debe administrarse una dosis de carga (2.000 mg) lo antes posible. Reanudar la dosificación de mantenimiento (800 mg) cada 14 días a partir de entonces.⁴²

2.4 Limitaciones de los anticuerpos monoclonales

Los mAb se fabrican mediante biotecnología recombinante. Por lo tanto, no tienen el riesgo de infección asociado con los productos de anticuerpos policlonales preparados a partir de plasma humano. Sin embargo, son productos biológicos que pueden causar muchas reacciones inmunomediadas y otras reacciones y eventos adversos (EA). Por lo tanto, estas terapias no deben prescribirse sin la experiencia y las instalaciones necesarias para el tratamiento de reacciones potencialmente graves. Las personas que reciben terapia basada en mAb deben ser conscientes de los posibles EA y proporcionar instrucciones de seguimiento e información de contacto cuando ocurran.⁴³

2.4.1 Reacciones a la infusión

Son reacciones que generalmente ocurren dentro de las primeras dos horas después de comenzar la infusión. Pueden ocurrir en respuesta a terapias biológicas (como mAb) y otras terapias sistémicas. Pueden afectar cualquier sistema de órganos, desde una leve irritación en el lugar de la inyección, temperatura corporal elevada o picazón hasta reacciones alérgicas potencialmente mortales.⁴⁴

La inmunogenicidad de los mAb puede conducir a la producción de anticuerpos anti-mAb, que a veces se asocia con reacciones alérgicas. Debido a la presencia de residuos de carbohidratos en la cadena pesada, incluso un mAb completamente humanizado puede causar reacciones alérgicas.⁴⁴

2.5 Anticuerpos neutralizantes de amplio espectro

Los anticuerpos pueden reducir el grado de inflamación crónica o dirigirse a células infectadas de forma latente que continúan expresando antígenos de forma espontánea o después de la inducción de Agentes Reactivadores de Latencia (LRA). El uso de algunos anticuerpos neutralizantes de amplio espectro (bNAbs) específicos ha logrado una importante inhibición de la viremia, pudiendo incluso reducir significativamente el ADN proviral en la sangre periférica de animales, los ganglios linfáticos y la mucosa gástrica sin provocar el recrecimiento vira.⁴⁵

En modelos preclínicos se han comenzado a utilizar anticuerpos biespecíficos que estimulan la producción de virus y reconocen y destruyen simultáneamente las células que expresan el virus. Aunque no se han utilizado clínicamente, se debe reconocer el potencial de daño y curación que estos pueden representar.⁴⁶

Los bNAbs también se pueden usar para reactivar la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, y su respuesta inmune independiente del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) pudiendo identificar y destruir células infectadas reactivas. Los bNAbs son citotóxicos dependientes de anticuerpos específicos como en el VIH se une a los antígenos virales en la superficie de las células infectadas y activa la respuesta inmune innata de las células asesinas naturales o de los monocitos a través de los receptores Fc, lo que nos indica que representan una potente alternativa a la terapia antirretroviral debido que los pacientes no desarrollan EA, neutralizan el virus, activan el sistema inmunológico y representan vidas medias más prolongadas.⁴⁷

2.6 Terapia antirretroviral combinada con anticuerpos anti-VIH-1

La seguridad y eficacia del uso de mAbs como Ibalizumab se evaluó en un estudio de un solo grupo de 40 pacientes con VIH-1 altamente tratados con resistencia a múltiples fármacos, 1000 copias/ml, con resistencia documentada a al menos un medicamento de cada una de las tres clases de medicamentos antirretrovirales (NRTI, NNRTI y PI). Los sujetos también tuvieron que ser tratados durante al menos seis meses y estaban fallando o habían fallado recientemente la terapia. Muchos sujetos (53%) fueron tratados con 10 medicamentos antirretrovirales.⁴⁸

Las guías de VIH/SIDA recomiendan que en pacientes que experimentan resistencia a los medicamentos o fracaso del tratamiento, es posible implementar un nuevo régimen incluyendo preferiblemente tres agentes plenamente activos y posiblemente aquellos con un mecanismo de acción novedoso como son los mAb, previamente debe de buscarse ampliamente en las bases del historial de terapia antirretroviral del paciente y el historial de pruebas de resistencia a los medicamentos actuales y anteriores, los resultados son prometedores se consiguió que el 43% de los pacientes que entraron en el estudio a las 25 semanas realizando controles presentaran menos de 50 copias/ml y un 50% menos de 200 copias/ml. De los pacientes que fallaron en el estudio el 25% presentó en su mayoría resistencias al fármaco. Un paciente presentó síndrome de reconstitución inmune, que parece se relaciona con el uso de Ibalizumab.⁴⁸

Analizando el contenido previo de este capítulo, cabe mencionar la indudable importancia que actualmente representan los anticuerpos monoclonales en la curación del VIH en el mundo, por su relevancia y poca accesibilidad esta terapia por factores de costo en el tratamiento, no es accesible en todos los países del mundo únicamente en hospitales privados de gran capacidad económica como sucede en Guatemala. La OMS, la organización más importante en salud a nivel mundial, implementó las DCI que dan nombre a los mAb, se evidencia que las reacciones por la infusión de dichos fármacos es mínima y su modo de administración es altamente factible incidiendo positivamente en el costo/beneficio del paciente, en la vertiente correspondiente a los anticuerpos neutralizantes de amplio espectro su aplicación en estudios clínicos es muy reciente, pero representa una potente alternativa a la TAR, finalmente se evidenció la importancia de los mAb conjuntamente con TAR en pacientes con falla virológica, pues representa una de las terapias con resultados positivos en la erradicación del VIH/SIDA.

CAPÍTULO 3. Estrategias de curación

SUMARIO

- **Terapia génica**
- **Terapia “shock and kill”**
- **Expresión de CD20**
- **Otros Agentes Reactivadores de Latencia (LRAs)**

El objetivo del presente capítulo es conocer las nuevas estrategias de curación en VIH si dichas estrategias son confiables, prometedoras y cuáles de ellas actualmente se están implementando, orientadas a la curación de VIH en el mundo.

3.1 Terapia génica

El uso más común de la terapia génica es reemplazar las células infectadas con un nuevo conjunto de células resistentes al VIH-1. Las células ideales para dicha aplicación son las células madre. Se demostró una prueba de concepto mediante el trasplante de médula ósea utilizando células madre de un donante homocigoto para la delección delta32CCR5. Se demostró la remisión completa, sin rebrote viral desde 2007 en ausencia de TAR. Conocido como el "paciente de Berlín", fue el primer y único caso de erradicación del VIH.⁴⁹

No puede descartarse la combinación de factores diversos que pudieron estar implicados en la curación (régimen de condicionamiento pretransplante, enfermedad de injerto frente a huésped), la resistencia de las células a infectarse por VIH debido a la ausencia del correceptor CCR5 desempeñó sin duda un papel importante. De hecho, los intentos de recuperaciones posteriores fallaron para la delección delta32 en dos pacientes que recibieron trasplantes alogénicos de médula ósea de donantes heterocigotos llamados pacientes de Boston.⁵⁰

Se logró la eliminación de datos sugestivos de infección viral en un nuevo paciente sometido a trasplante alogénico de células hematopoyéticas CCR5-Delta32, pero aún se esperan los resultados por la interrupción del tratamiento antirretroviral para valorar su curación definitiva paciente de Düsseldorf.⁵¹

Inspirado por el éxito del paciente de Berlín, se empezó la modificación genética de células humanas para resistir al VIH. Esta nueva técnica tiene como objetivo suprimir o eliminar la expresión de CCR5 reprimiendo el gen CCR5 con tres tipos diferentes de enzimas:

- Nucleasas de dedos de zinc (ZFN)
- Nucleasas efectoras con función activador de transcripción (transcription activator-like effector nuclease)
- Endonucleasas celulares (clustered regularly interspaced short palindromic repeats [CRISPR-Cas9/]).⁵²

La terapia génica también se usa para eliminar las células infectadas por el VIH mediante la estimulación y potenciación de los linfocitos T. La modificación genética se ha utilizado en la investigación del cáncer para aumentar la especificidad del antígeno para expresar receptores de antígenos quiméricos. Estos mismos avances se han adaptado en las estrategias contra el VIH, modificando genéticamente las células de sangre periférica para expresar un Receptor de Linfocito T (TCR) clonado molecularmente que dirija específicamente a la célula al reconocimiento del antígeno viral.⁵³

3.2 Terapia “shock and kill”

La aparición de casos cada vez más prometedores ha influido en muchas estrategias de tratamiento del VIH destinadas a encontrar la curación. Sin embargo, la erradicación de la latencia viral y la recuperación de la respuesta inmune específica del VIH sigue siendo un desafío importante para lograr estas metas. El estudio de los reservorios del VIH y de los mecanismos de latencia plantea nuevas opciones en el desarrollo de fármacos novedosos con capacidad de reactivar el virus en estas células, para que sean eliminadas por las células citotóxicas o por el propio virus, mientras las nuevas infecciones son bloqueadas con la acción de la terapia anti-retroviral dicha estrategia se está empezando a implementar en países como Guatemala.

3.2.1 Interleucinas

Entre los enfoques estratégicos contra la latencia se encuentran el uso de citosinas IL-2 o IL-7 que tienen la capacidad de reactivar los linfocitos T CD4 + en reposo.⁵⁴

Los pacientes que reciben interleucina 2 (IL-2), más terapia antrirretrovírica intensa (HAART, por el inglés highly active antiretroviral therapy) tienen menos células T CD4 + infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) inactivo en el torrente sanguíneo que los pacientes que reciben solo HAART exclusivamente. Estos resultados provienen de un ensayo clínico controlado de 26 pacientes del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), que demuestra que este esquema de combinación puede penetrar eficazmente los linfocitos CD4 + inactivos, en los que el VIH puede permanecer latente por muchos años en las células. Se identificó ser más efectivo aun en pacientes que reciben una fuerte terapia de solo tres fármacos. En dicho ensayo los pacientes recibieron HAART, que consistió en IL-2 intravenosa o subcutánea con dos medicamentos antirretrovíricos más un inhibidor de las proteasas, ó HAART. La IL-2, proteína reguladora del sistema inmunitario que producida endógenamente por el organismo, estimula la proliferación, diferenciación y actividad de diversas células del sistema inmunitario, especialmente de los linfocitos T que la producen. Las dosis iniciales de IL-2 variaron de 3 a 18 millones de unidades internacionales diarias administradas en ciclos siendo estas 1 dosis cada 24 horas durante 5 días separados con periodos de descanso mínimos de 8 semanas entre cada ciclo. En el primero control de sangre los 26 pacientes tuvieron cargas víricas menores a 50 copias de VIH por mililitro (mL) de sangre.

3.2.2 Agonistas de TLR

En la actualidad se están investigando los efectos de varios agonistas de los receptores tipo toll (TLR), que replican el virus activando el factor NFkB, que tiene la capacidad de reactivar el virus latente sin activar las células:

- Los oligodesoxinucleótidos CpG, empleados como adyuvantes en vacunas.
- La flagelina procedente del flagelo bacteriano
- Resiquimod, medicamento huérfano empleado en el tratamiento de linfoma cutáneo de células T. ^{55,56}

En un estudio reciente, el agonista de TLR MGN1703, un fármaco en investigación utilizado para tratar el cáncer colorrectal metastásico, demostró que estimula una potente respuesta antiviral en el VIH al activar las células asesinas naturales y las células T CD4+, además de poseer un perfil de tolerabilidad y seguridad mejorado frente a los oligodesoxinucleótidos CpG. ⁵⁷

3.2.3 Inhibidores de HDAC

La latencia se mantiene en parte por la actividad de la histona desacetilasa (HDAC), una enzima que elimina los grupos acetilo de las proteínas histonas que se unen al ADN, lo que afecta la expresión genética y predispone a un estado de latencia al provocar un estado de hipercondensación de la cromatina. Por este motivo, se han estudiado los efectos de varios inhibidores de HDAC sobre la reactivación del VIH-1 y este grupo es quizás el grupo de agentes reactivadores de la latencia más estudiado.

Varias investigaciones se han enfocado en demostrar que el Ácido Valproico no es eficiente en la reactivación del virus latente en los linfocitos T CD4+ en reposo de pacientes infectados con VIH-1. Es probable que únicamente el Ácido Valproico tenga una actividad inhibidora de HDAC débil o inespecífica en el laboratorio.^{58, 59, 60}

En la actualidad se encuentra en desarrollo nuevos inhibidores de HDAC que tienen mayor efectividad que el Ácido Valproico y Vorinostat como el NCH-51, un derivado del Vorinostat diseñado para tener mejor farmacocinética y menor toxicidad.⁶¹

A pesar de estos avances, la estrategia de "shock and kill" que utilizan inhibidores de HDAC enfrenta varios desafíos. Los estudios han demostrado que los inhibidores de HDAC no son específicos porque pueden desencadenar la transcripción activa de genes celulares. Además, los resultados mostraron que los inhibidores de HDAC pueden no reducir el tamaño del reservorio viral a pesar de su capacidad para reactivar el VIH-1 en las células T infectadas.^{62, 63, 64}

3.3 Expresión de CD20

La identificación de marcadores únicos contra las células reservorios del VIH representará un progreso significativo en la búsqueda de terapias para curar el VIH. Se ha identificado el antígeno CD20 de linfocitos B como un marcador de células infectadas por VIH in vitro e in vivo. Las moléculas de CD20 se expresan débilmente en un subconjunto de células T CD4 positivas (CD4 +) en la sangre, con altos niveles de activación celular y un fenotipo de memoria heterogéneo. En muestras de ganglios linfáticos de pacientes

infectados, el CD20 está presente de manera eficaz en las células infectadas por el VIH, y las infecciones virales aisladas regulan selectivamente la expresión de CD20 durante la infección temprana.^{65,66}

Comprender los mecanismos por los cuales el VIH-1 persiste a pesar de la terapia antirretroviral y desarrollar estrategias terapéuticas para atacar los virus persistentes, representan las prioridades actuales en investigación del VIH-1 se ha informado de la presencia de una significativa fracción de células T CD4+ circulantes que expresan CD20, un receptor de membrana celular expresado preferentemente en las células B, íntimamente asociado con la infección por VIH y con células enriquecidas para el ARN viral en pacientes inmunosuprimidos por el TAR. Un descubrimiento importante es la funcionalidad del fármaco rituximab como solución en la eliminación de esta parte que a la vez incide en el reservorio viral del VIH cuando se combina con LRA.^{67, 68}

Utilizando diferentes metodologías, se demostró de forma fehaciente que las células T CD4+ CD20dim son verdaderamente una fracción unicelular, y que no son el resultado de artefactos de citometría de flujo en el laboratorio, se descubrió que una pequeña proporción de células T CD4+ expresa niveles bajos de CD20, y que la población que expresa dicho marcador duplica significativamente sus niveles en pacientes virémicos.^{69, 70}

Estos resultados sugieren una asociación directa entre la regulación al alza de CD20 después de una infección in vitro y la normalización de los niveles de CD20 en pacientes infectados por el VIH en esta subpoblación. Se agrega que la cantidad de células T CD4+ que expresan CD20 se correlaciona de forma inversa con los recuentos de células T CD4+ y el tiempo de supresión de la terapia antirretroviral.^{71, 72, 73}

3.4 Otros Agentes Reactivadores de Latencia (LRAs)

Además del mencionado LRA, también se han estudiado los efectos de otros compuestos con diferentes mecanismos de acción, lo que no permite clasificarlos en ningún grupo previo. El más estudiado es el disulfiram, un fármaco utilizado para tratar la dependencia del alcohol se ha utilizado durante más de 60 años y se ha demostrado que activa la expresión del VIH sin inducir la activación de linfocitos T o citoquinas.^{74, 75}

El mecanismo parece ser una disminución en el nivel de PTEN, que es una fosfatasa que ayuda a terminar la vía de señalización PI3K / Akt. Al reducir el PTEN se promueve la función de esta vía, activada por Akt que provoca la fosforilación del factor NF- κ B, activando así la expresión del VIH.^{76, 77.}

La terapia génica asociado a el tratamiento “shock and kill” han arrojado efectos prometedores pero la eficacia es moderada, por lo que las correlaciones entre las diferentes terapias que se han investigado son aun mayormente optimistas. El uso combinado de las estrategias mencionadas con vacunas terapéuticas o anticuerpos monoclonales ampliamente neutralizantes, combinados entre ellos u otros tratamientos en desarrollo, dibujan un futuro más prometedor en esta extensa búsqueda de curación. Esta idea se conceptualiza de las exposiciones discutidas en “The Fourth Biennial Strategies for an HIV Cure Meeting”, celebrado en 2018. Se expusieron datos de múltiples estudios tanto en humanos como en primates no humanos de distintas terapias, 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.) o del agonista TLR7, así como de las estrategias ya previamente descritas.⁷⁸

En este capítulo se observó la existencia de estrategias de curación, que se implementan en el mundo, mostrando resultados prometedores con el objetivo principal que es la reactivación de los reservorios donde el virus de VIH permanece latente, siendo este uno de los mayores obstáculos para que el paciente sea curado definitivamente. Finalmente la identificación de marcadores celulares que se expresan por las mismas células infectadas conlleva uno de los avances más importantes en dichas estrategias para la erradicación del VIH/SIDA siendo este el objetivo de muchas organizaciones internacionales y generando una mejor calidad de vida en pacientes que viven tras esta patología.

CAPÍTULO 4. Análisis

La presente monografía tuvo como objetivo identificar las principales terapias de fármacos que han obtenido resultados prometedores en el mundo, aplicados como estrategia de curación en la infección de Virus de Inmunodeficiencia Humana; entre las cuales sobresalen la terapia de anticuerpos monoclonales, anticuerpos neutralizantes de amplio espectro y la combinación de anticuerpos monoclonales con terapia antirretroviral.

Actualmente los anticuerpos monoclonales son una eficaz herramienta en la curación del VIH en el mundo, lamentablemente los costos económicos que conlleva la implementación de esta terapia es un gran obstáculo para su masificación en el sistema de salud público limitando las oportunidades a mercados económicamente más estables o instituciones con mayor aporte económico como son los hospitales privados y seguros sociales como sucede en Guatemala.

La OMS implementó un sistema de nombramiento para los anticuerpos monoclonales que son las Denominaciones Comunes Internacionales (DCI) para estandarizar así dichos fármacos, las reacciones por infusión son mínimas añadido a que el modo de administración es altamente factible generando positivamente en el costo/beneficio del paciente.

El uso de los anticuerpos neutralizantes de amplio espectro es una posible alternativa de curación de la infección por VIH, sin embargo, los estudios clínicos son muy recientes y no están siendo implementados masivamente, solo se han usado en pequeños grupos donde han representado una potente alternativa a la TAR.

La funcionalidad de la terapia combinada de mAb juntamente con TAR en pacientes con falla virológica representa una de las terapias con resultados positivos en la erradicación del VIH/SIDA, no obstante, la realización de estudios en grupos grandes de población que demuestren la efectividad de esta terapia aún no están siendo realizados.

La existencia de estrategias de curación implementadas en el mundo han presentado resultados prometedores, teniendo como objetivo principal la reactivación de los reservorios donde el VIH permanece latente para lograr que sean eliminados; lo cual ha representado una barrera para que los pacientes con esta patología sean curados definitivamente. La erradicación del VIH/SIDA seguirá siendo el objetivo primordial a nivel mundial.

Con base en el análisis de la información anteriormente expuesta se reafirma el alto nivel de contagio que representa el VIH, aunado a las estadísticas epidemiológicas presentadas de acuerdo con el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS).

La prevención sigue siendo uno de los pilares en la lucha contra la pandemia de VIH/SIDA en el mundo y Guatemala no es la excepción, demostrando las estrategias de prevención sexual, parenteral y vertical implementadas como un protocolo en los distintos niveles de atención del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), se corroboró la existencia de distintas TAR que actualmente son las más utilizadas en países en vías de desarrollo como lo son Guatemala.

CONCLUSIONES

Los anticuerpos monoclonales constituyen una amplia variedad de opciones terapéuticas para múltiples enfermedades, su importancia radica que en el virus del VIH su funcionalidad ha sido puesta a prueba con resultados positivos en disminución la carga viral de VIH.

La utilización de anticuerpos monoclonales de amplio espectro ha evidenciado una eficaz estrategia para combatir la presencia de los santuarios de células reservorio en pacientes que presentan Linfocitos T con memoria en estado latente en múltiples sitios como nódulos linfáticos macrófagos y células dendríticas, así como la cantidad de ADN pro viral en las mismas. El tratamiento mediante la combinación de Agentes Reactivadores de Latencia y anticuerpos neutralizantes de amplio espectro permiten estimular al virus dentro de su reservorio y eliminarlo.

Se ha establecido cuál es la terapia antirretroviral habitual para pacientes con VIH evidenciando que estadísticamente hay una gran cantidad de pacientes que no responden a dicha terapia por lo cual se investigan e implementan alternativas terapéuticas comparándolas entre sí y estableciendo las ventajas e inconvenientes de cada una. En los últimos años los avances a nivel mundial en la búsqueda de nuevas terapias profilácticas y curativas para la infección por VIH han alcanzado objetivos muy importantes, pero sigue y seguirá siendo necesaria más investigación al respecto.

Se han descrito múltiples terapias alternativas y ensayos clínicos sobre vacunas, siendo la vacuna la esperanza más grande en la erradicación de la pandemia por VIH en el mundo, pero aún ninguna vacuna de gran eficacia y seguridad se encuentra disponible en el mercado.

Existen estudios que representan el uso de varias terapias, sin embargo, es importante realizar una comparación entre los resultados obtenidos.

Los objetivos planteados fueron cumplidos a cabalidad, se comprobó que las nuevas terapias de curación en VIH están siendo implementadas pero aún falta mucho principalmente en Guatemala, donde se prioriza únicamente el uso de TAR, por motivos de costos y que las instituciones no están preparadas para asumir dichos retos de investigación.

RECOMENDACIONES

Estandarizar el uso de anticuerpos monoclonales en pacientes con VIH/SIDA, debido a los resultados positivos que se han observado en la disminución de la carga viral de los pacientes.

Impulsar la socialización de los objetivos de las Naciones Unidas para la erradicación del VIH, promoviendo la realización de ensayos clínicos que evalúen la eficacia de las vacunas creadas contra el VIH/SIDA para así poder encontrar una curación definitiva para la pandemia.

Realizar estudios experimentales en pacientes guatemaltecos para evaluar los beneficios que generen el uso de anticuerpos monoclonales en dicha población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre el VIH/sida [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 6 Jun 2021] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/facts-in-pictures/detail/hiv-aids>
2. Gupta S, Kalra SS. New strategy to find out microwave –assisted synthesis of B- phenyl isoserine dipeptides as a potential inhibitor candidate for HIV1 protease and amino peptides. Int J Pharm Sci Invent [en línea]. 2013 Jun [citado 6 Jun 2021]; 2: 1-9. Disponible en: [http://www.ijpsi.org/Papers/Vol2\(6\)/Version-2/A02620109.pdf](http://www.ijpsi.org/Papers/Vol2(6)/Version-2/A02620109.pdf)
3. Garrido C, Abad-Fernandez M, Tuyishime M, Pollara JJ, Ferrari G, Soriano-Sarabia N, et al. Interleukin-15-stimulated natural killer cells clear HIV-1-infected cells following latency reversal ex vivo. J Virol [en línea]. 2018 [citado 6 Jun 2021]; 92(12): [aprox. 15 pant.]. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00235-18?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
4. Shan L, Deng K, Shroff NS, Durand C, Rabi SA, Yang HC, Zhang H, Margolick JB, Blankson JN, Siliciano RF. Stimulation of HIV-1-specific cytolytic T-lymphocytes facilitates elimination of latent viral reservoir after virus reactivation. Immunity [en línea]. 2012 Mar 26 [citado 6 Jun 2021]; 36(3): 491–501. Disponible en: <https://n9.cl/jt0mr>
5. Boza Cordero R. Orígenes del VIH/SIDA. Revista Clínica Escuela de Medicina UCR – HSJD (Costa Rica). 2016 Nov 11; 6 (4); 48-68.
6. Sidalava.org, La historia del VIH, en una línea de tiempo: hitos que marcaron la evolución de la enfermedad [en línea]. España: Sidalava; 2019 [citado 19 Jul 2021]; [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://www.sidalava.org/la-historia-del-vih-en-una-linea-de-tiempo-hitos-que-marcaron-la-evolucion-de-la-enfermedad/>
7. Benites Solis, J. Historia del virus VIH/SIDA – Origen y Evolución.- del Mono al Hombre. [en línea]. Ecuador: Médicos Ecuador; 2008 [citado 19 Jul 2021]. Disponible en: <http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos/403.htm>
8. Amse.es, VIH - Epidemiología y situación mundial [en línea]. España: Asociación de Médicos de Sanidad Exterior; 2012 [actualizado 26 Oct 2016; citado 19 Jul 2021]; [aprox.

- 3 pant.]. Disponible en: <https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/166-vih-epidemiologia-y-situacion-mundial>
9. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida. Hoja informativa - Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. Ginebra: ONUSIDA; 2021.
 10. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Programa Nacional de Prevención Y Control de ITS, VIH y Sida. Guatemala: MSPAS; 2020.
 11. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Protocolos de Vigilancia Epidemiológica de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/VIH Avanzad. Guatemala: MSPAS; 2018.
 12. Organización Mundial de la Salud. La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019 [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 19 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
 13. García-Rodríguez, J.A; Picazo J. Compendio de Microbiología Médica. Madrid: España. Elsevier; 1999.
 14. Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. Nature [en línea]. 1999 Feb 04 [citado 19 Jul 2021]; 397: 436–441. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989410>
 15. Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, Bailes E, Takehisa J, Santiago ML, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. Science [en línea]. 2006 [citado 19 Jul 2021]; 313(5786):523-526. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2442710/?tool>
 16. Zhu P, Liu J, Bess J Jr, Chertova E, Lifson JD, Grisé H, et al. Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes. Nature [en línea]. 2006 [citado 19 Jul 2021]; 441(7095):847-852. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16728975>

17. Wei X, Decker JM, Wang S, Hui H, Kappes JC, Wu X, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* [en línea]. 2003 [citado 19 Jul 2021]; 422(6929):307-312. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646921>
18. Kwong PD, Doyle ML, Casper DJ, Cicala C, Leavitt SA, Majeed S, et al. HIV-1 evades antibody-mediated neutralization through conformational masking of receptor-binding sites. *Nature* [en línea]. 2002 [citado 19 Jul 2021]; 420(6916):678-682. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478295/>
19. Lamotte Castillo JA. Infección por VIH/sida en el mundo actual. *Medisan* [en línea]. 2014 Jul [citado 19 Jul 2021]; 18(7): 993-1013. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000700015&lng=es.
20. González Labrador I, Arteaga Mena D, Frances Márquez Z. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: desarrollo histórico e importancia del conocimiento para su prevención. *Rev Cubana Med Gen Integr* [en línea]. 2015 Mar [citado 19 Jul 2021]; 31(1):98–109. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252015000100013&lng=es.
21. Chávez Rodríguez E, Castillo Moreno II. Revisión bibliográfica sobre VIH/sida. *RM Multi Med* [en línea]. 2013 [citado 19 Jul 2021]; 17(4): [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/340>
22. González Chamero MC. VIH. Prevención y ayuda farmacéutica. *Offarm* [en línea]. 2018 [citado 19 Jul 2021]; 27(5):108–19. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-offarm-4-articulo-vih-prevencion-ayuda-farmaceutica-13120525>
23. Organización Mundial de la Salud. VIH/sida. [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 19 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
24. Ginebra. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida. Monitoreo Global del SIDA 2021. Ginebra: ONUSIDA; 2020.

25. New York. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. VIH y Sida. New York: UNICEF; 2020.
26. Lozano F, Domingo P. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea]. 2011 [citado 19 Jul 2021]; 29(6):455-465. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-tratamiento-antirretroviral-infeccion-por-el-S0213005X11000899>
27. Mayoclinic.org, VIH/sida [en línea]. Minnesota: Mayo Clinic; 2020 Feb 13 [citado 19 Jul 2021]; [aprox. 10 pant.]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hiv-aids/diagnosis-treatment/drc-20373531>
28. Goldberg ME, Djavadi-Ohanian L. Methods for measurement of antibody/antigen affinity based on ELISA and RIA. *Curr Opin Immunol* [en línea]. 1993 [citado 19 Jul 2021]; 5(2):278-281. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/095279159390018N?via%3Dihub>
29. Ludwig DL, Pereira DS, Zhu Z, Hicklin DJ, Bohlen P. Monoclonal antibody therapeutics and apoptosis. *Oncogene* [en línea]. 2003 Dic 08 [citado 19 Jul 2021]; 22(56):9097-9106. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1207104>
30. Cartron G, Watier H. Obinutuzumab: what is there to learn from clinical trials?. *Blood* [en línea]. 2017 Ago 3 [citado 19 Jul 2021]; 130(5):581-589. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/130/5/581/36784/Obinutuzumab-what-is-there-to-learn-from-clinical>
31. Cragg MS, Morgan SM, Chan HTC, Morgan BP, Filatov AV, Johnson PWM, et al. Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAb correlates with segregation into lipid rafts. *Blood* [en línea]. 2003 [citado 21 Jul 2021]; 101(3):1045-1052. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/101/3/1045/88820/Complement-mediated-lysis-by-anti-CD20-mAb>
32. Bruhns P. Properties of mouse and human IgG receptors and their contribution to disease models. *Blood* [en línea]. 2012 [citado 21 Jul 2021]; 119(24):5640-5649.

Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/119/24/5640/30328/Properties-of-mouse-and-human-IgG-receptors-and>

33. Walker LM, Burton DR. Passive immunotherapy of viral infections: “super-antibodies” enter the fray. *Nat Rev Immunol* [en línea]. 2018 [citado 21 Jul 2021]; 18(5):297–308. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nri.2017.148#citeas>
34. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances. Ginebra: OMS; 2014.
35. Kopp-Kubel S. International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. *Bull World Health Organ* [en línea]. 1995 [citado 21 Jul 2021]; 73(3):275-279. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2486664/>
36. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. Revised monoclonal antibody (mAb) nomenclature scheme Geneva, 26 May 2017. Ginebra: OMS; 2017.
37. Jones TD, Carter PJ, Plückthun A, Vásquez M, Holgate RGE, Hötzel I, et al. The INNs and outs of antibody nonproprietary names. *MAbs* [en línea]. Dic 2015 Dic 30 [citado 21 Jul 2021]; 8(1):1–9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19420862.2015.1114320>
38. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* [en línea]. 2010 [citado 23 Jul 2021]; 9(4): 325-338. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrd3003>.
39. Adams-Sánchez CD, Tobón-García GJ. Terapia con anticuerpos monoclonales en Cardiología y Medicina Interna. *Rev colomb cardiol* [en línea]. 2016 [citado 23 Jul 2021]; 23(4):293–300. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563316001133>
40. Theratech.com, TROGARZO® (ibalizumab-uiyk) injection, for intravenous use Trogarzo® Aspectos destacados de prescripción. [en línea]. Montreal, Quebec: Canadá: Thera Technologies Inc; 2018 [citado 25 Jul 2021]; [aprox. 8 pant.]. Disponible en: <https://www.trogarzo.com/en/>

41. fda.gov, FDA approves new HIV treatment for patients who have limited treatment options. [en línea]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2018 Mar 6 [citado 25 Jul 2021]; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-hiv-treatment-patients-who-have-limited-treatment-options>
42. Ebied AM, Na J, Cooper-DeHoff RM. New drug approvals in 2018 - another record year!. Am J Med [en línea]. 2019 [citado 25 Jul 2021]; 132(9):1038–1043. Disponible en: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(19\)30219-0/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(19)30219-0/fulltext)
43. Demlova R, Valík D, Obermannova R, Zdražilová-Dubská L. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cancer therapy including immuno-checkpoint inhibitors. Physiol Res [en línea]. 2016 Dic 27 [citado 25 Jul 2021]; 65(4):455–462. Disponible en: http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/65%20Suppl%204/65_S455.pdf
44. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le Q-T, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. N Engl J Med [en línea]. 2008 Mar 13 [citado 25 Jul 2021]; 358(11):1109-1117. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa074943>
45. Barouch DH, Whitney JB, Moldt B, Klein F, Oliveira TY, Liu J, et al. Therapeutic efficacy of potent neutralizing HIV-1-specific monoclonal antibodies in SHIV-infected rhesus monkeys. Nature [en línea] 2013 [citado 25 Jul 2021]; 503(7475):224-228. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature12744>
46. Sung JA, Pickeral J, Liu L, Stanfield-Oakley SA, Lam CY, Garrido C, et al. Dual affinity re-targeting proteins direct T cell mediated cytolysis of latently HIVinfected cells. J Clin Invest [en línea]. 2015 Sep 28 [citado 25 Jul 2021]; 125:4077-4090. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/82314>
47. Chung A, Rollman E, Johansson S, Kent SJ, Stratov I. The utility of ADCC responses in HIV infection. Curr HIV Res [en línea]. 2008 Nov [citado 25 Jul 2021]; 6:515-519. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18991616/>

48. clinicalinfo.hiv.gov. Updates to the Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV Guidelines released. [en línea]. Maryland: National Institutes of Health; 2021 Jun 03 [citado 25 Jul 2021]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/news/updates-antiretroviral-agents-adults-and-adolescents-living-hiv-guidelines-released>
49. Yukl SA, Boritz E, Busch M, Bentsen C, Chun T-W, Douek D, et al. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient. PLoS Pathog [en línea]. 2013 Mayo 9 [citado 25 Jul 2021]; 9(5): [aprox. 14 pant.]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003347>
50. Henrich TJ, Hu Z, Li JZ, Sciaranghella G, Busch MP, Keating SM, et al. Long-term reduction in peripheral blood HIV type 1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. J Infect Dis [en línea]. 2013 Jun 1 [citado 25 Jul 2021]; 207(11):1694–1702. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/207/11/1694/796689>
51. Knops E, Kobbe G, Kaiser R, Luebke N, Dunay G, Fischer J, et al. Treatment of HIV and acute myeloid leukemia by allogeneic CCR5-d32 blood stem cell transplantation. J Clin Virol [en línea]. 2016 [citado 25 Jul 2021]; 82:S86. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653216303638?via%3Dihub>
52. Hu W, Kaminski R, Yang F, Zhang Y, Cosentino L, Li F, et al. RNA-directed gene editing specifically eradicates latent and prevents new HIV-1 infection. Proc Natl Acad Sci U S A [en línea]. 2014 Ago 5 [citado 26 Jul 2021]; 111(31):11461-11461. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/111/31/11461>
53. Heslop HE. Genetic engineering of T-cell receptors: TCR takes to titin. Blood [en línea]. 2013 [citado 26 Jul 2021]; 122(6):853-854. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/122/6/853/32216/Genetic-engineering-of-T-cell-receptors-TCR-takes>
54. Rasmussen TA, Tolstrup M, Winckelmann A, Østergaard L, Søgård OS. Eliminating the latent HIV reservoir by reactivation strategies: advancing to clinical trials. Hum Vaccin

- Immunother [en línea]. 2013 Abr 1 [citado 26 Jul 2021]; 9(4):790-799. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903897/>
55. Thibault S, Imbeault M, Tardif MR, Tremblay MJ. TLR5 stimulation is sufficient to trigger reactivation of latent HIV-1 provirus in T lymphoid cells and activate virus gene expression in central memory CD4+ T cells. *Virology* [en línea]. 2009 Jul 5 [citado 26 Jul 2021]; 389(1-2):20-25. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682209002797?via%3Dihub>
 56. Schlaepfer E, Speck RF. TLR8 activates HIV from latently infected cells of myeloid-monocytic origin directly via the MAPK pathway and from latently infected CD4+ T cells indirectly via TNF- α . *J Immunol* [en línea]. 2011 Abr 1 [citado 26 Jul 2021]; 186(7):4314-4324. Disponible en: <https://www.jimmunol.org/content/186/7/4314>
 57. Offersen R, Nissen SK, Rasmussen TA, Østergaard L, Denton PW, Søgaaard OS, et al. A novel toll-like receptor 9 agonist, MGN1703, enhances HIV-1 transcription and NK cell-mediated inhibition of HIV-1-infected autologous CD4+ T cells. *J Virol* [en línea]. 2016 [citado 26 Jul 2021]; 90(9):4441-4453. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00222-16>
 58. Siliciano JD, Lai J, Callender M, Pitt E, Zhang H, Margolick JB, et al. Stability of the latent reservoir for HIV-1 in patients receiving valproic acid. *J Infect Dis* [en línea]. 2007 Mar 15 [citado 26 Jul 2021]; 195(6):833-836. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/195/6/833/877699>
 59. Archin NM, Cheema M, Parker D, Wiegand A, Bosch RJ, Coffin JM, et al. Antiretroviral intensification and valproic acid lack sustained effect on residual HIV-1 viremia or resting CD4+ cell infection. *PLoS One* [en línea]. 2010 [citado 26 Jul 2021]; 5(2): [aprox. 7 pant.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826423/>
 60. Archin NM, Eron JJ, Palmer S, Hartmann-Duff A, Martinson JA, Wiegand A, et al. Valproic acid without intensified antiviral therapy has limited impact on persistent HIV infection of resting CD4+ T cells. *AIDS* [en línea]. 2008 Jun 19 [citado 26 Jul 2021]; 22(10):1131-1135. Disponible

en:https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2008/06190/Valproic_acid_without_intensified_antiviral.4.aspx

61. Victoriano AFB, Imai K, Togami H, Ueno T, Asamitsu K, Suzuki T, et al. Novel histone deacetylase inhibitor NCH-51 activates latent HIV-1 gene expression. *FEBS Lett* [en línea]. 2011 Mar 12 [citado 26 Jul 2021]; 585(7):1103-1111. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.febslet.2011.03.017>
62. Glaser KB, Staver MJ, Waring JF, Stender J, Ulrich RG, Davidsen SK. Gene expression profiling of multiple histone deacetylase (HDAC) inhibitors: defining a common gene set produced by HDAC inhibition in T24 and MDA carcinoma cell lines. *Mol Cancer Ther* [en línea]. 2003 Feb [citado 26 Jul 2021]; 2(2):151-163. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12589032/>
63. Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer* [en línea]. 2006 [citado 27 Jul 2021]; 6:38–51. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrc1779>
64. Matalon S, Rasmussen TA, Dinarello CA. Histone deacetylase inhibitors for purging HIV-1 from the latent reservoir. *Mol Med* [en línea]. 2011 [citado 27 Jul 2021]; 17:466-472. Disponible en: <https://molmed.biomedcentral.com/articles/10.2119/molmed.2011.00076>
65. Yukl SA, Kaiser P, Kim P, Telwatte S, Joshi SK, Vu M, Lampiris H, Wong JK. HIV latency in isolated patient CD4(+) T cells may be due to blocks in HIV transcriptional elongation, completion, and splicing. *Sci. Transl. Med* [en línea]. 2018 Feb 28 [citado 27 Jul 2021];10(430): [aprox. 25 pant.]. Disponible en: <https://stm.sciencemag.org/content/10/430/eaap9927>
66. Grau-Expósito J, Serra-Peinado C, Miguel L, Navarro J, Curran A, Burgos J, Ocaña I, Ribera E, Torrella A, Planas B, Badía R, Castellví J, Falcó V, Crespo M, Buzon MJ. A novel single-cell FISH-flow assay identifies effector memory CD4 T cells as a major niche for HIV-1 transcription in HIVinfected patients. *ASM Journals mBIO* [en línea]. 2017 Jul 11 [citado 27 Jul 2021]; 8(4): [aprox. 45 pant.]. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.00876-17>

67. Richman DD, Margolis DM, Delaney M, Greene WC, Hazuda D, Pomerantz RJ. The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science* [en línea]. 2009 Ene 23 [citado 27 Jul 2021]; 323(5919):1304-1307. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/323/5919/1304>
68. Trono D, Van Lint C, Rouzioux C, Verdin E, Barré-Sinoussi F, Chun T-W, et al. HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals. *Science* [en línea]. 2010 Jul 9 [citado 27 Jul 2021]; 329(5988):174-180. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/329/5988/174>
69. Osuna CE, Lim S-Y, Kublin JL, Apps R, Chen E, Mota TM, et al. Evidence that CD32a does not mark the HIV-1 latent reservoir. *Nature* [en línea]. 2018 Sep 19 [citado 27 Jul 2021]; 561: E20–E28. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-018-0495-2>
70. Orendi JM, Bloem AC, Borleffs JC, Wijnholds FJ, de Vos NM, Nottet HS, et al. Activation and cell cycle antigens in CD4+ and CD8+ T cells correlate with plasma human immunodeficiency virus (HIV-1) RNA level in HIV-1 infection. *J Infect Dis* [en línea]. 1998 Nov [citado 27 Jul 2021]; 178(5):1279-1287. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/178/5/1279/810342>
71. Massanella M, Fromentin R, Chomont N. Residual inflammation and viral reservoirs: alliance against an HIV cure. *HIV AIDS* [en línea]. 2016 Mar [citado 27 Jul 2021]; 11(2): 234-241. Disponible en: https://journals.lww.com/co-hivandaids/Abstract/2016/03000/Residual_inflammation_and_viral_reservoirs_.15.aspx
72. Wittner M, Dunay Gábor A, Kummer Silke BA, Bockhorn M, Hübner A, Schmiedel S, et al. CD32 expression of different memory T cell subpopulations in the blood and lymph nodal tissue of HIV patients and healthy controls correlates with immune activation. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr* [en línea]. 2018 Abr 1 [citado 27 Jul 2021]; 77(4), 345-349. Disponible en: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2018/04010/CD32_Expression_of_Different_Memory_T_Cell.1.aspx

73. Badia R, Ballana E, Castellví M, García-Vidal E, Pujantell M, Clotet B, et al. CD32 expression is associated to T-cell activation and is not a marker of the HIV-1 reservoir. *Nat Commun* [en línea]. 2018 jul 16 [citado 27 Jul 2021]; 9(1):1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6048139/>
74. Xing S, Siciliano RF. Targeting HIV latency: pharmacologic strategies toward eradication. *Drug Discov Today* [en línea]. 2014 [citado 29 Jul 2021]; 18 (0):541-551. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3672351/>
75. Delagrèverie HM, Delaugerre C, Lewin SR, Deeks SG, Li JZ. Ongoing Clinical Trials of Human Immunodeficiency Virus Latency-Reversing and Immunomodulatory Agents. *Open Forum Infect Dis* [en línea]. 2016 Oct 07 [citado 29 Jul 2021]; 3(4) [aprox. 12 pant.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5066458/>
76. Doyon G, Zerbato J, Mellors JW, Sluis-Cremer N. Disulfiram reactivates latent HIV-1 expression through depletion of the phosphatase and tensin homolog. *AIDS* [en línea]. 2013 Ene 14 [citado 29 Jul 2021]; 27(2): 7-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22739395/>
77. Pinzón CE, MD, Serrano ML, PhD, Sanabria MC, MSc. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Rev. Cienc. Salud. Bogotá* [en línea]. 2009 [citado 29 Jul 2021]; 7(2): 47-66. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/recis/v7n2/v7n2a7.pdf>
78. 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. *J Virus Erad* [en línea]. 2019 Ene [citado 29 Jul 2021]; 5(1):50-59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6362907/>

ANEXOS

Anexo 1. Términos de búsqueda para Virus de Inmunodeficiencia Humana

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores Lógicos
"VIH"; "Terapia Genética"; "Anticuerpos Anti-VIH"; Reservorios de Enfermedades"; Terapia Combinada"; Latencia del Virus"; Choque"; Anticuerpos Monoclonales"; Hibridomas"; Antirretrovirales"	"HIV"; "Genetic Therapy"; "HIV Antibodies"; Disease Reservoirs"; Combined Modality Therapy"; Virus Latency"; Shock"; Antibodies, Monoclonal"; Hybridomas"; Anti-Retroviral Agents"	CL Clasificación EC economía AD administración & dosificación SN estadística & datos numéricos HI historia IS instrumentación MT métodos ST normas TD tendencias IM inmunología ME metabolismo AN análisis BI biosíntesis PH fisiología GE genética BL sangre TO toxicidad UL ultraestructura TU uso terapéutico	"Receptores del VIH"; "Inhibidores de la transcriptasa Inversa"; Técnicas de Transferencia de Gen"; Servicios Genéticos"; "Serodiagnóstico del SIDA"; Anticuerpos Anti-VIH-1"; "Anticuerpos Asociados a VIH"; Anticuerpos contra el SIDA"; Portador Sano"; Vectores de Enfermedades"; " Tratamiento Multimodal"; Activación Viral"; Shock"; Antirretrovirales"; Fármacos Antirretrovirales"	AND
				"Virus de la Inmunodeficiencia Humana" AND "Virus del SIDA"; "Anti-HIV Agents" AND "Genetic Therapy"; "therapy" AND "HIV" AND "Disease Reservoirs" AND "Virus Latency"; "shock and kill" AND "HIV latency"; "latency-reversing agents" AND "HIV reservoirs"; Antibodies, Monoclonal" AND "Hybridomas"
				NOT
				"AIDS virus" NOT "primary immunodeficiency syndrome"
				OR
				"Genetic therapy" OR "Genetic therapies"; "Disease Reservoirs " OR "disease deposit"

Fuente: Construcción propia

Anexo 2. Matriz del tipo de artículos utilizados según tipo de estudio

TIPO	TÉRMINO UTILIZADO	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Todos los artículos	(sin filtro)	78
Ensayos con asignación aleatoria	“random allocation” [MeSH] “Ensayos Clínicos Controlados Aleatorios como Asunto” [DeCS]	7
Estudios de cohorte	“cohort studies” [MeSH]	15
Estudios de casos- controles	“Case-Control Studies”[Mesh] “Estudios de Casos y Controles” [DeCS]	10
Reporte de caso	Case Reports [Publication Type] “Informes de Casos” [DeCS]	6
Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	“monografía” [DeCS]	16
Ensayos clínicos controlados	“monograph” [MeSH]	24

Fuente: Construcción propia

Anexo 3. Constancia de aprobación de referencias bibliográficas Biblioteca y Centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez".



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Constancia de aprobación de referencias bibliográficas

Fecha de entrega: 12/08/2021	Grado a obtener: Médico y Cirujano (Grado)
Título del trabajo de graduación: Nuevas terapias para combatir la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana aplicadas a Guatemala	
Bibliotecario que revisó las referencias: Rosa Alicia Espinoza	
Asesor: Luis Antonio Rodríguez Cifuentes	

Autores del trabajo de graduación en la(s) siguiente(s) pagina(s).

ADMINISTRACIÓN DE BIBLIOTECA

NOTA: Esta es una constancia de que se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación mencionado.



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:
<http://bibliomed.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=c34a2&id=606&od=26744>



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Autor(es)

#	DPI	Registro Estudiantil	Nombre
1	2724033260101	201317801	Brandon Steven Contreras
2	2435839150101	201210440	Wesley Didier Lapola Guerra



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:
<http://bibliomed.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=c34a2&id=606&od=26744>