

Infección por el VIH/Sida: El principio del fin de la primera gran pandemia contemporánea

*Félix Gutiérrez Rodero**

Jefe Serv. de Medicina Interna. Hosp. General Univ. de Elche

EXCMO. SR. DR. D. ANTONIO LLOMBART BOSCH, PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA;
ILUSTRÍSIMOS MIEMBROS DE LA JUNTA DE GOBIERNO DIGNAS AUTORIDADES;
SRAS. Y SRES:

La pandemia de Sida es, sin duda, la epidemia más importante de los tiempos modernos y, junto al cáncer, sigue siendo uno de los principales retos que afronta la Ciencia Médica. De todos los virus conocidos, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el que tiene la tasa de letalidad más elevada y desde su aparición, a finales del siglo XX, ha causado la muerte a más de 30 millones de personas. Las últimas estimaciones de la OMS indican que actualmente están infectadas 37 millones de personas. Cada año se producen 2 millones de nuevas infecciones y fallecen

1.200.000 personas en todo el mundo.

La primera referencia oficial de la enfermedad, que posteriormente se conocería como síndrome de inmunodeficiencia humana o Sida, data del 5 de junio de 1981. Los Centers for Disease Control (CDC) de EE. UU. informaban sobre la repentina aparición de varios casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en varones homosexuales de San Francisco. Hasta entonces esta infección pulmonar era considerada excepcional y sólo había sido observada en pacientes que presentaban inmunodeficiencias graves.

La epidemia de esta enfermedad, entonces de origen desconocido, se propagó rápidamente. En noviembre de 1981 se registraban ya más de 150 casos en EE.UU. y a principios de 1982 la cifra superaba los 200 casos. En todos se observaban enfermedades oportunistas inusuales en homosexuales previamente sanos y en adictos a drogas por vía parenteral. En otoño de 1982 se acuñó el término Sida que se consolidaría en todo el mundo a partir del año siguiente, y ese mismo año los CDC establecieron una definición de caso para poder efectuar una vigilancia epidemiológica. Se requería la presencia de una inmunodeficiencia con reducción de

linfocitos T y la asociación de infecciones oportunistas y sarcoma de Kaposi. En junio de 1983, los CDC habían recibido comunicación de 1641 casos de Sida con 644 muertes. El primer caso en España se declaró en 1983, aunque después se supo que se habían atendido casos aislados en 1981 y 1982. La primera comunicación científica española en la literatura data de 1985 y en ella se describe un paciente adicto a drogas por vía parenteral afectado de tuberculosis diseminada. Los casos de Sida en España aumentaron de forma exponencial, de manera que en 1994 se habían registrado ya más de 7000 nuevos casos y 5000 muertes. Los principales factores que favorecieron esta rápida diseminación de la enfermedad fueron los viajes internacionales, la promiscuidad sexual, el uso de drogas y las donaciones de sangre remuneradas.

La apuesta de los EE.UU. por la investigación no se hizo esperar y fue rápida y proporcionada a la gran amenaza de la propagación de la enfermedad: superó los 1200 millones de dólares anuales en 1994 y se acercaba a los 3000 millones de dólares anuales a partir de 2003. El conocimiento adquirido sobre esta enfermedad es de tal dimensión que en estos años se han publicado más de 400.000 artículos de investigación sobre el VIH (registrados en la base de datos Medline). Todo este conocimiento se ha trasladado de una forma ejemplar a la vida real y ha permitido que el Sida haya pasado de ser una enfermedad mortal, con un gran sufrimiento humano, a ser una enfermedad crónica controlable y que los pacientes puedan disfrutar de una buena calidad de vida.

Hitos científicos en la historia del VIH/Sida, 1981-2000

En la lucha contra el VIH se han producido hitos científicos asombrosos en períodos de tiempo increíblemente cortos que han tenido un impacto extraordinario, no sólo en el campo de las enfermedades infecciosas, sino también en otras áreas de la Medicina. Comentaremos los más importantes y nos detendremos en los que han tenido una mayor repercusión en la asistencia a los pacientes.

1983: Identificación del virus responsable del Sida (VIH-1)

El hito científico más importante sin duda fue la identificación, en 1983, del virus responsable del Sida (VIH-1). La autoría del descubrimiento del virus ha sido una de las controversias más grotescas de la ciencia médica moderna, que se cerró con la adjudicación del Nobel de Medicina de 2008 a la Profesora Barré Sinoussi y al Profesor Luc Montagnier del Instituto Pasteur, 25 años después del descubrimiento del virus.

1984: Comercialización de las pruebas serológicas para el diagnóstico

El segundo gran hito fue la comercialización de las pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección, en 1984, que fue muy importante no sólo desde el punto de vista clínico y como herramienta para la investigación, sino también desde el punto de vista epidemiológico porque permitió proteger los suministros de sangre y hemoderivados.

Poco tiempo después pudo conocerse con detalle la secuencia completa de nucleótidos y la organización genética del virus. Así se supo que el VIH se compone de una envoltura lipídica y de una nucleocápside central que contiene dos cadenas idénticas de ARN y las enzimas necesarias para su replicación e integración en el genoma de la célula humana (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa). El material genético de los retrovirus está formado por ARN que debe ser copiado a ADN bicatenario para integrarse en el núcleo celular. Este proceso de conversión del ARN en ADN, inverso al de la transcripción habitual, es la característica que define a los retrovirus y es llevado a cabo por la acción de la transcriptasa inversa.

Muy pronto se pudo demostrar que el receptor celular principal del VIH es la molécula T-CD4 y por tanto la principal diana del VIH son los linfocitos que contienen este receptor (linfocitos T CD4). Esos linfocitos (cooperadores o helper) producen citoquinas y tienen un papel central en la respuesta inmune celular, interviniendo en la activación, proliferación y diferenciación de macrófagos, células natural killer y linfocitos T citotóxicos. Se sabe que preferentemente se infectan linfocitos T CD4 activados: en ellos se inicia la transcripción del genoma del VIH y en pocas horas se produce una replicación viral masiva con destrucción de la célula infectada. La destrucción celular progresiva conduce finalmente a una linfocitopenia T CD4 que hace al paciente vulnerable a múltiples patógenos oportunistas y, sin tratamiento, causa habitualmente su muerte.

1987: Comunicación del primer ensayo clínico que demostraba la utilidad del primer antirretroviral, la zidovudina

Solo cuatro años después del descubrimiento del VIH, en 1987, se comunicaron los resultados del primer ensayo clínico que demostraba la utilidad del primer antirretroviral, la zidovudina o AZT, un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos. En este ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con placebo se confirmó una menor mortalidad y menos infecciones oportunistas en los pacientes que recibieron AZT en comparación con el grupo placebo. En 1996, los trabajos del Dr. David Ho revolucionaron el tratamiento antirretroviral (TAR) al demostrar que la combinación de varios fármacos antirretrovirales tenía un efecto sinérgico e incrementaba extraordinariamente su eficacia. Se inauguró así la denominada era HAART (highly active antiretroviral therapy), en castellano TARGA (tratamiento

antirretroviral de gran actividad), que definitivamente cambió la historia natural de esta enfermedad.

1996: Se descubre el papel de los receptores de quimiocinas CXCR4 y CCR5 para la unión eficiente del VIH al receptor CD4

También en 1996 se descubrió el papel de los receptores de quimiocinas para la unión eficiente del VIH al receptor CD4. Aunque la molécula CD4 es el receptor principal del VIH, la presencia de dicha molécula no es suficiente para permitir la entrada del virus en la célula. En células de ratón que contienen el receptor CD4 se produce la interacción entre la proteína gp120 de la envuelta del virus y esta molécula, pero no la fusión de las membranas viral y celular. Para que este proceso se produzca se requiere la expresión de otras moléculas denominadas correceptores, cuyos ligandos naturales son distintas quimiocinas. Aunque se han descrito hasta trece receptores de quimiocinas que pueden ser a la vez correceptores del VIH, los dos principales son el CCR5 y el CXCR4. Según el correceptor utilizado para la entrada en la célula, los virus VIH se clasifican en virus con tropismo CCR5 y CXCR4, o simplemente R5 y X4.

Poco después del descubrimiento de los correceptores, se comunicó un hallazgo de gran trascendencia para el futuro: por primera vez se describieron una serie de variantes en el genoma humano que confieren a algunas personas una resistencia a la infección o una diferente progresión de la enfermedad. La mejor caracterizada es una delección de un segmento del gen del correceptor CCR5 (CCR5- Δ 32) que impide la penetración del virus con tropismo R5 en los linfocitos. Las personas con esta delección (menos del 1% de la población caucásica) son muy resistentes a la infección por el VIH, aún tras exposiciones repetidas al virus. Este hallazgo sentaba las bases para el desarrollo de estrategias orientadas a bloquear el proceso de unión a los correceptores, incluyendo la síntesis de fármacos antagonistas de estas moléculas.

Nuestro grupo ha contribuido al desarrollo de modelos de aplicación de ensayos genotípicos para predecir el uso de correceptores en la práctica clínica y establecer recomendaciones de uso, y participó en el desarrollo clínico del primer fármaco antagonista de los correceptores CCR5, el maraviroc, que ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes infectados por virus con tropismo R5.

1999: Se publican estudios que indican el origen del VIH-1 en los chimpancés
Pan troglodytes troglodytes.

Los grandes descubrimientos biológicos y los avances clínicos a finales de la década de los 90 contrastaban con nuestra ignorancia sobre uno de los grandes enigmas todavía por descifrar: ¿cuál había sido el origen de esta horrible pandemia que había aparecido de forma explosiva y se había cobrado la vida de millones de personas? En Febrero de 1999, investigadores de la Universidad de Alabama publicaron que habían estudiado tejido congelado de una chimpancé que murió en 1985 y encontraron que el virus de la inmunodeficiencia simia (SIV) que albergaba (SIV cpz) era casi idéntico al VIH-1. Este chimpancé procedía de un subgrupo de chimpancés conocido como *Pan troglodytes troglodytes*, que en un tiempo fueron muy comunes en África central-occidental, y se acepta que éste fue el origen del VIH-1. El segundo gran enigma,

¿cómo se produjo el salto de especie?, sigue todavía sin estar resuelto. Se acepta que el VIH-1 podría haber pasado a la especie humana por consumo de chimpancés.

Avances científicos y socio-sanitarios en la historia del VIH/SIDA, 2000-2015

La década de los 2000 se caracterizó por el desarrollo de nuevos fármacos antirretrovirales cada vez más eficaces y cómodos, con extensión de los tratamientos a los países de renta media y baja, con un descenso de la mortalidad global por Sida y de la transmisión materno-fetal, y por el reconocimiento de nuevos problemas clínicos en los pacientes infectados por el virus. En el último lustro se han producido grandes avances científicos y socio-sanitarios que han hecho que la curación de la enfermedad y el control de la pandemia hayan dejado de ser una utopía y sean parte de la agenda científica de los próximos años.

2000-2010: Mejora de los tratamientos antirretrovirales. Extensión del tratamiento a los países de renta media y baja.

Se han sintetizado numerosos fármacos que actúan sobre múltiples dianas del ciclo biológico del virus: inhibidores de la entrada, nuevos inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa potenciados, inhibidores de la integrasa e inhibidores de la maduración. Las combinaciones evaluadas en los ensayos clínicos han superado constantemente las tasas de supresión virológica de las combinaciones previas. Durante todo este tiempo el grupo de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche ha participado activamente en la mayoría de los ensayos nacionales e internacionales que han sentado las bases de las pautas de tratamiento usadas en la actualidad. Con las pautas actuales puede lograrse la supresión virológica (definida por la incapacidad para detectar virus en la sangre mediante técnicas moleculares muy sensibles) en casi el 90% de los pacientes con una tasa de retiradas por efectos adversos de sólo el 2%.

En la vida real, fuera del marco ideal de los ensayos clínicos, esto se ha traducido en una proporción creciente de pacientes que están en situación de supresión virológica y en la virtual eliminación de la transmisión vertical de la infección en los países de renta alta gracias al uso generalizado de profilaxis con antirretrovirales durante el embarazo en las mujeres infectadas. En análisis coordinados por nuestro grupo en el marco de la cohorte de la Red Nacional de Sida, constituida en 2004, la tasa de supresión virológica ha aumentado del 50% en 2003 al 80% en 2013, y hemos documentado un descenso continuado en la morbilidad y en la mortalidad. Los logros conseguidos con el tratamiento antirretroviral durante estos años han sido impresionantes. Se han salvado más años de vida que con la fibrinólisis en el infarto de miocardio, se ha mejorado drásticamente la calidad de vida de los pacientes y se ha producido una disminución real del gasto sanitario. Existe acuerdo general en que la relación coste- efectividad del tratamiento antirretroviral es mejor que la de la mayoría de las intervenciones sanitarias.

Más importante es que en esta década, por primera vez, se han puesto en marcha iniciativas internacionales con fondos públicos y privados que, alineadas con las directrices de la OMS han logrado implantar programas de tratamiento antirretroviral en los países de renta media y baja. Así, al final de la década, en 2009, más del 30% de los pacientes infectados en África tenían acceso al tratamiento. Y por primera vez, después de un aumento incesante de la mortalidad mundial por Sida que superaba los 2,5 millones de muertes anuales, a partir de 2005 se produce un descenso de la mortalidad por esta causa que se consolida en los años siguientes.

2000-2010: Nuevos problemas clínicos en los pacientes infectados por el virus, no relacionados directamente con la inmunodeficiencia: eventos “no-Sida”. Reconocimiento de las limitaciones e inconvenientes del tratamiento antirretroviral.

Pero no todo han sido buenas noticias. Con la introducción de nuevos fármacos y pautas, el descenso de la mortalidad por Sida y la mayor supervivencia de los pacientes, nos enfrentamos a nuevos retos hasta entonces desconocidos y empezamos a reconocer algunas de las muchas limitaciones e inconvenientes del tratamiento antirretroviral administrado crónicamente. La más importante es que el tratamiento no erradica la infección: existe ADN proviral en pacientes suprimidos virológicamente durante el tratamiento con capacidad replicativa. Con el inicio de la década aprendimos que la suspensión del tratamiento en estos pacientes se sigue de un repunte de la viremia. Se sabe que este repunte virémico se debe a la existencia de reservorios celulares del virus que se establecen muy rápidamente tras la infección porque algunos linfocitos infectados con virus ya integrado entran en estado de reposo/latencia. Estos linfocitos con infección latente y sin replicación detectable representan una pequeña proporción del total de los linfocitos infectados (<1 por

millón), pero tienen una vida media muy larga (meses-años), no son reconocidos por el sistema inmune y, por la ausencia de replicación, son “invisibles” también al tratamiento antirretroviral.

El tratamiento antirretroviral por tanto previene la progresión pero no cura la infección. La clave para la curación sería eliminar esos reservorios celulares que contienen virus en estado latente.

Pero además de la no erradicación del virus, el tratamiento antirretroviral tiene también otras limitaciones e inconvenientes. Durante los últimos años hemos reconocido muchos problemas clínicos nuevos en los pacientes que viven con el virus, que desconocíamos si se trataba de efectos tóxicos del tratamiento o eran consecuencia de la exposición persistente a la infección que habíamos logrado cronificar. Nuestro grupo ha realizado distintas contribuciones para comprender algunas de estas complicaciones que afectan a diferentes órganos y sistemas, como el riñón, el sistema nervioso central o el hueso.

Uno de los problemas que causó mayor perplejidad por inesperado y estigmatizante para los pacientes fue la lipodistrofia, que producía una desfiguración de la imagen corporal, especialmente el aspecto de la cara. Una investigación realizada en el Hospital Universitario de Elche contribuyó a mejorar su diagnóstico mediante el uso de TAC y la medición del pliegue malar. Las investigaciones del grupo también contribuyeron a poner de manifiesto que el problema de la lipodistrofia no era solo estético, sino que en los pacientes que la desarrollaban estaba alterada la función endotelial y existía un estado proinflamatorio con aumento de los niveles de inteleuquina 6 y adiponeptina. Algunas de estas observaciones estaban presagiando lo que unos años después la mayoría de las cohortes han puesto de manifiesto: durante la década de los 2000, al mismo tiempo que se ha ido reduciendo la mortalidad por las denominadas enfermedades indicadoras de sida, han ido aumentando las muertes por otras enfermedades no relacionadas directamente con la inmunodeficiencia, entre ellas las debidas a enfermedad cardiovascular y sobre todo las neoplasias no sida, como se ha confirmado en un análisis reciente de los pacientes fallecidos en el Hospital Universitario de Elche durante un período de 14 años.

2000-2010: Se publican estudios que identifican el tejido linfoide gastrointestinal como el gran reservorio de replicación viral, que es diezmando en la fase aguda de la infección y se confirma la importancia de la activación inmune y la inflamación.

La patogénesis de los eventos no Sida (ENOS) era otro enigma a descifrar. Se creía inicialmente que podrían ser exclusivamente efectos secundarios del tratamiento, pero los resultados de un gran ensayo clínico de interrupción del tratamiento, el

estudio SMART, refutaron esa hipótesis y apuntaron a las consecuencias de la infección y en particular a la activación inmune y la inflamación. Todo ello coincidió con la confirmación de que durante la fase aguda de la infección por el VIH se produce una destrucción masiva de linfocitos CD4 en múltiples tejidos del organismo. Uno de los tejidos en los que la depleción linfocitaria es más marcada es el tejido linfoide gastrointestinal, donde reside la mayoría de los linfocitos T CD4 del organismo.

Aunque resulte un hecho aparentemente paradójico, numerosos estudios han documentado que la depleción progresiva del pool de linfocitos T CD4 se acompaña de una activación inmune crónica manifestada por marcadores de activación y/o apoptosis de los linfocitos T CD8 y CD4, así como de los linfocitos B, células NK y monocitos. En principio se consideró que la activación inmune podría ser el resultado de una respuesta inmunitaria frente al virus y podría ser beneficiosa ya que contribuiría a contener la infección. Sin embargo, en contra de lo esperado, diversas investigaciones han puesto de manifiesto que los niveles de activación de los linfocitos T son un predictor de mal pronóstico en los pacientes infectados por el VIH sin tratamiento antirretroviral. Por otra parte, se sabe que aunque esta activación inmune incluye una respuesta inmune específica frente al VIH, esta respuesta tiene mínima repercusión sobre la progresión de la enfermedad.

Se acepta que la inmunoactivación y el estado proinflamatorio asociado tienen un papel central en la patogénesis de algunas de las complicaciones no relacionadas directamente con la inmunodeficiencia, como la arteriosclerosis y las neoplasias “no Sida”. Se considera que el mantenimiento de un estado de activación de linfocitos T e inflamación durante la fase crónica de la infección lleva a un agotamiento de la capacidad regenerativa del sistema inmune (inmunosenescencia), y la secreción continua de citoquinas proinflamatorias y la activación de la coagulación asociada pueden causar daño y disfunción de diversos órganos y tejidos.

La importancia de la activación inmune en la progresión de la enfermedad es también patente en los modelos animales de infección por el SIV en primates. Los macacos que, como los humanos, presentan depleción progresiva de linfocitos T CD4+ y progresión a Sida cuando se infectan con el SIV, desarrollan una intensa activación de linfocitos T. Por el contrario, cuando se infecta a monos verdes africanos, huéspedes naturales del SIV que no desarrollan inmunodeficiencia, la activación de los linfocitos T es mínima, a pesar de que manifiestan una replicación viral evidente con cargas virales muy elevadas.

Las causas de activación inmune persistente e inflamación en los pacientes con VIH no son bien conocidas. Se considera que pueden ser secundarias a una estimulación directa por antígenos del VIH o indirecta por otros antígenos víricos o bacterianos. Investigaciones de nuestro grupo y de otros sugieren un papel de las coinfecciones por virus del grupo herpes y por virus de la hepatitis. En estudios llevados a cabo por la Dra. Mar Masiá en el Hospital Universitario de Elche se documentó que la coinfección por virus herpes 8 se asocia con inflamación persistente e inmunoactivación en pacientes virológicamente suprimidos, y que una mayor respuesta de anticuerpos a virus varicela zoster y citomegalovirus (marcador surrogado de reactivación) se relaciona con un aumento del grosor de las capas íntima y media de la carótida medido con ecografía. Esto sugiere que podrían influir en la aceleración de la arteriosclerosis de estos pacientes. La posible implicación de las coinfecciones en la progresión de la arteriosclerosis es apoyada también por la observación de un efecto biológico antiaterogénico asociado con el tratamiento antivírico eficaz de la hepatitis C, documentada también por nuestro grupo y por otros investigadores.

La depleción masiva de células del tejido linfoide mucoso que se produce durante la infección aguda, podría incrementar la permeabilidad intestinal y favorecer el paso de microorganismos desde el tracto gastrointestinal al sistema inmune sistémico. Existen datos que sugieren que la depleción del tejido linfoide se asocia a translocación de productos bacterianos, lo que puede desencadenar una intensa activación de la respuesta inmune innata y de hecho en varios estudios clínicos en pacientes infectados por el VIH se ha observado una estrecha relación entre translocación bacteriana, inmunoactivación e inflamación.

2008: Fracaso del estudio STEP. Se suspenden numerosos ensayos sobre vacunas y se impone una moratoria en el paso de vacunas a fases clínicas avanzadas.

En este largo y tortuoso camino de la lucha contra el VIH, como en otras áreas de la Medicina, las luces se han acompañado de sombras, en este caso en las perspectivas de desarrollo de una vacuna, durante mucho tiempo la gran esperanza para controlar la pandemia.

En el estudio STEP, un ensayo clínico en el que se evaluaba la vacunación con adenovirus 5 como vector de genes del VIH, un subgrupo de las personas vacunadas se infectó con mayor frecuencia que el grupo control. Como consecuencia de ello se suspendieron numerosos ensayos sobre vacunas y se impuso una moratoria en la transición de las vacunas a fases clínicas avanzadas

Las palabras del Dr. Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU., recogidas en un artículo editorial del Prof. Robert Steinbrook en 2007 dejaron helada a la comunidad científica: “To be brutally honest with ourselves, we have to leave open the possibility that we might not ever get a vaccine for HIV.” El Dr Steinbrook recordó en este memorable artículo, que el VIH es diferente al resto de los virus porque infecta y destruye el sistema inmune, muta rápidamente y porque la respuesta inmune frente a él es inadecuada.

2009: Comunicación de la curación del VIH en el “Paciente Berlín”

Poco después del revés de las vacunas, en 2009, se tuvo noticia de lo que actualmente es el único caso de curación del VIH: el denominado “Paciente Berlín”.

El “Paciente Berlin” estaba infectado por el VIH y desarrolló una leucemia mieloblástica aguda. Se trató con quimioterapia agresiva para curar la leucemia. Recibió un trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos de un donante homocigoto para la delección CCR5-Δ32. Antes del trasplante se interrumpió el tratamiento antirretroviral. La sorpresa fue que después del trasplante, el paciente siguió manteniendo cargas virales indetectables y aunque se ha buscado exhaustivamente el VIH en la sangre y en los tejidos, no hay ni rastro del virus 7 años después del trasplante. Este caso constituye una prueba del concepto de que una terapia hematológica ablativa seguida de un trasplante con células resistentes al VIH podría eliminar virus con capacidad replicativa y así curar la infección. Desgraciadamente, el trasplante de médula ósea es un procedimiento muy complejo y costoso y no es una estrategia viable para tratar de forma general a los pacientes infectados por el VIH. Por otra parte, encontrar donantes que sean homocigotos para el CCR5-Δ32 es muy difícil. Pero esta experiencia ha abierto la puerta a estrategias de curación basadas en la terapia génica.

Una de las iniciativas más innovadoras ha sido liderada precisamente por un investigador español, el Dr. Pablo Tebas, de la Universidad de Pensilvania. Lo que hicieron estos investigadores fue reproducir mediante ingeniería genética este proceso en pacientes con infección crónica y buen control virológico con el tratamiento. Para ello, extrajeron linfocitos del paciente mediante aféresis y los trataron con una endonucleasa que corta el gen del correceptor CCRR-5 en los 32 pares de bases ausentes en la delección CCR5-Δ32. Posteriormente, estos linfocitos ya manipulados, se expandieron en el laboratorio y finalmente fueron reinfundidos en mayor número al paciente. Tras la reinfusión se pudo comprobar que se produjo un aumento significativo del número de linfocitos T CD4 circulantes, así como del número de linfocitos alterados genéticamente. Dicho linfocitos se redistribuyeron por todo el organismo, encontrándose incluso en el tejido linfático del tubo digestivo. Finalmente,

a un grupo de los participantes se les suspendió el tratamiento antirretroviral y se permitió la replicación vírica, viéndose que los linfocitos modificados resistían mejor la replicación del virus y disminuían más lentamente que los restantes. Los buenos resultados de este trabajo sientan las bases para seguir investigando en este campo que se considera de gran interés en un futuro cercano.

Otra de las estrategias sobre la que se está trabajando para la curación es la denominada “Kick and Kill”, que busca eliminar el reservorio de virus latente activando y destruyendo los linfocitos en reposo que contienen provirus. La idea es inducir a las células infectadas de forma latente a producir proteínas víricas, es decir activar la expresión de provirus latente. Hay varias moléculas que pueden hacerlo, entre ellas los denominados inhibidores de histona desacetilasas (vorinostat, romidepsina). La destrucción de las células resultantes con infección productiva puede hacerse espoleando a los linfocitos citotóxicos para que eliminen a las células infectadas mediante vacunas o bien mediante anticuerpos monoclonales dirigidos a proteínas virales (p.ej. frente a las proteínas de la envuelta). Estas estrategias de erradicación están ya en la agenda científica, si bien se están ahora realizando los primeros ensayos clínicos, y es previsible que pase tiempo hasta que puedan aplicarse en la práctica clínica.

2011: El tratamiento como prevención

En espera de nuevos hitos científicos que aceleren la curación de la infección, en los últimos años se han producido progresos importantes en investigación epidemiológica y clínica que hacen concebir esperanzas sobre el control futuro de esta pandemia. Uno de estos avances ha sido el reconocimiento de que el tratamiento antirretroviral es una poderosa herramienta preventiva: la importancia que se ha concedido a este hallazgo es de tal magnitud que fue considerado avance del año por la revista *Science* en 2011. En los años previos se habían publicado estudios observacionales en parejas serodiscordantes que sugerían que la transmisión del VIH era menos probable si el infectado estaba recibiendo tratamiento antirretroviral. Para confirmar esta observación se realizó un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 1763 parejas serodiscordantes con una determinada situación inmunológica (cifra de linfocitos T- CD4 en sangre periférica entre 350 y 550 células/mm³) que, en el momento del estudio, no se recomendaba tratar. Las parejas se aleatorizaron a dos brazos: tratamiento antirretroviral del caso índice de forma inmediata o bien tratamiento diferido, esperando en este último caso a que los linfocitos T CD4 bajaran por debajo de 250 células/mm³. En los pacientes que empezaron el tratamiento de forma inmediata se redujo el riesgo de transmitir la infección a la pareja en un 96%: se infectaron 27 personas en el grupo de tratamiento diferido y solo 1 en el grupo de

tratamiento inmediato. Es decir, cuando se trata a los pacientes infectados, se reduce drásticamente el riesgo de que transmitan la infección a sus parejas.

En estudios poblacionales se ha confirmado que aumentando el número de personas tratadas en una población pueden reducirse las transmisiones del VIH. Por ejemplo, en la Columbia Británica de Canadá, se vio que a medida que la carga viral poblacional disminuía como consecuencia de un aumento en el número de pacientes ya infectados con carga viral suprimida, como reflejo de mejor cobertura antirretroviral en la población, el número de nuevos diagnósticos de VIH disminuía. Estos resultados se han verificado también en estudios sobre el terreno en África. Así, en un estudio publicado en *Science* realizado en Kuazulu Natal, Sudáfrica, se comprobó que una elevada cobertura terapéutica a la población infectada con VIH en una zona geográfica concreta estaba estrechamente asociada en la incidencia de nuevas infecciones en esa misma zona. La eficacia del tratamiento para prevenir la transmisión del VIH ha sido también confirmada en un estudio Europeo con cientos de parejas serodiscordantes, en el que han participado un buen número de parejas ilícitas atendidas en el Hospital General, que será publicado próximamente en la revista *JAMA*.

Estos sorprendentes resultados llevaron a muchos expertos a proponer en los últimos años la estrategia denominada “Universal Test and Treat”, es decir hacer la prueba del VIH a toda la población y tratar a todos los infectados, argumentando que ya que existe evidencia científica de que el tratamiento antirretroviral funciona como prevención, cuantas más personas estén tratadas habrá menos virus y menos transmisión. En modelos matemáticos basados en la evolución de la Columbia Británica, el grupo del Dr. Julio Montaner pronosticó en 2008 que la expansión del tratamiento se seguiría de reducciones sustanciales en el crecimiento de la epidemia y podría ser una estrategia potencialmente muy poderosa para frenar la pandemia. En otro modelo matemático desarrollado por investigadores de la OMS, se estimó que el cribado universal voluntario para el VIH, seguido del tratamiento antirretroviral inmediato de los casos detectados, sería una estrategia muy eficaz para eliminar la transmisión del VIH. Según este modelo, con esta estrategia, se aceleraría la transición desde la presente fase endémica a una fase de eliminación.

El reconocimiento de la eficacia del tratamiento antirretroviral como prevención ha impulsado la extensión de los tratamientos a los países de renta media y baja, de manera que desde 2009 a 2012, la cobertura terapéutica se ha duplicado (del 30 al 60%). De esta manera, en su último informe de finales de 2015, ONUSIDA ha lanzado mensajes de gran optimismo sobre la evolución de la pandemia: en los últimos años han descendido un 35% las nuevas infecciones y se ha reducido en un 42% la mortalidad, y todo ello ha coincidido con un incremento del 84% en el acceso al

tratamiento desde 2010, con casi 16 millones actualmente en tratamiento. En su informe, ONUSIDA afirma que se ha logrado detener y revertir la diseminación del VIH y que la epidemia, por fin, ha comenzado la fase de declive.

Con estos retos en su agenda científica, la Comunidad Internacional se han planteado unos objetivos ambiciosos para 2020: lograr diagnosticar al 90% de los infectados, tratar al 90% de los diagnosticados y conseguir que el 90% de los tratados estén suprimidos.

2015: La profilaxis pre-exposición

Por si todo esto no fuera suficiente, en 2015 se ha producido otro hito en la investigación clínica que hace concebir todavía más esperanzas sobre el control futuro de esta pandemia, se trata de la denominada profilaxis pre-exposición en personas con riesgo elevado de infectarse mediante relaciones sexuales. En dos grandes ensayos clínicos realizados en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres que se han publicado en los últimos meses en *Lancet* y *New England Journal of Medicine*, la profilaxis pre-exposición ha reducido el riesgo de contagio en un 86%. Estos resultados han sido bien recibidos por la comunidad científica y en este momento esta estrategia se está empezando a aplicar en muchos países.

Perspectivas futuras

Los hitos científicos y los avances médicos y socio-sanitarios mencionados, en palabras de la OMS, han permitido doblar la trayectoria de la epidemia de VIH/Sida. Si logramos en 2020 alcanzar los objetivos 90-90-90, en sólo 4 años podríamos entrar en una fase en la que habríamos definitivamente frenado e invertido la tendencia de la epidemia. Se estima un descenso del 70% en la incidencia de nuevas infecciones entre 2010 y 2030, y una reducción del 65% en la mortalidad llegando a menos de

500.000 muertes en 2030.

Las expectativas de lograr un control definitivo de la pandemia en las próximas décadas son, sin duda, muy altas. En todo caso, sin triunfalismos, hoy podemos decir que hemos superado con éxito la fase más negra de la epidemia de Sida. El Prof. Gazzard en un artículo editorial titulado "Miracles in Medicine sometimes do occur" ha comparado los avances logrados en la lucha contra el sida durante el siglo XX y XXI al descubrimiento de la penicilina en la primera mitad del siglo XX.

A pesar de los grandes logros alcanzados, hay que reconocer que queda todavía tiempo para llegar a los objetivos deseables: que no haya nuevos casos y no se

produzcan más muertes. Gracias a la ciencia conocemos casi todo sobre esta enfermedad: su origen y etiología, los mecanismos de propagación y diseminación, su patogénesis, el diagnóstico y cómo se previene y controla. El reto sería conocer cómo se cura para poder erradicarla definitivamente. Mientras tanto, trasladando a la práctica clínica los conocimientos científicos y globalizando las estrategias de prevención y tratamiento ya desarrolladas, podemos decir que estamos ya en el principio del fin de la pandemia más grave que ha afrontado la humanidad en los tiempos modernos.

Bibliografía

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1387-96.

Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol* 2008; 214: 231–241.

Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407–15.

Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997;277:112–6.

Baker J, Ayenew W, Quick H, Hullsiek KH, Tracy R, Henry K, et al. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infectious Dis* 2010;201:285–92.

Bernal E, Masiá M, Padilla S, Gutiérrez F. Unexpected improvement of sexual dysfunction during atazanavir therapy. *AIDS* 2005; 19: 1440-1.

Bernal E, Masia M, Padilla S, Martín-Hidalgo A, Gutierrez F. [Prevalence and characteristics of metabolic syndrome among HIV-infected patients from a mediterranean cohort]. *Med Clin (Barc).* 2007 Feb 10;128(5):172-5.

Bernal E, Masiá M, Padilla S, Ramos JM, Martín-Hidalgo A, Gutiérrez F. [Insulin resistance in HIV-infected patients receiving long-term therapy with efavirenz, lopinavir/ritonavir and atazanavir] *Med Clin (Barc).* 2007 Jul 14;129(7):252-4

Bernal E, Masiá M, Padilla S, Hernández I, Gutiérrez F. Low Prevalence of Peripheral Arterial Disease in HIV-Infected Patients With Multiple Cardiovascular Risk Factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Jan 1;47(1):126-127.

Bernal E, Masiá M, Padilla S, Gutiérrez F. High-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients: evidence for an association with HIV-1 viral load, antiretroviral therapy status, and regimen composition. *AIDS Patient Care STDS*. 2008 Jul;22(7):569-75.

Boulware DR, Hullsiek KH, Puroton CE, Rupert A, Baker JV, et al; INSIGHT Study Group. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis*. 2011;203:1637-46.

Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, Asher AI, Cervasi B, Asher TE et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood* 2008; 112:2826–35.

Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006;12:1365–71.

Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, Nguyen PL, Khoruts A, Larson M, Haase AT, Douek DC. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004 Sep 20;200(6):749-59.

Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, Fitzgerald DW, Mogg R, Li D, Gilbert PB, Lama JR, Marmor M, Del Rio C, McElrath MJ, Casimiro DR, Gottesdiener KM, Chodakewitz JA, Corey L, Robertson MN; Step Study Protocol Team. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet*. 2008 Nov 29;372(9653):1881- 93.

Burdo TH, Lo J, Abbara S, Wei J, Delelys ME, Preffer F, et al. Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2011;204:1227-36.

Buzón MJ, Massanella M, Llibre JM, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of suppressed subjects. *Nat Med*. 2010;16:460-5.

Byakwaga H, Kelly M, Purcell DF, French M, Amin J, et al. for the CORAL Study Group. Intensification of Antiretroviral Therapy With Raltegravir or Addition of Hyperimmune Bovine Colostrum in HIV-Infected Patients With Suboptimal CD4+ Response: A Randomized Controlled Trial. *J Infect Dis.* 2011 Sep 19.

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaud H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011 Aug 11;365(6):493-505.

Collaboration TATC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *The Lancet* 2008; 372:293–9.

Crowe SM, Westhorpe CL, Mukhamedova N, Jaworowski A, Sviridov D, Bukrinsky M. The macrophage: the intersection between HIV infection and atherosclerosis. *J Leukoc Biol* 2010; 87:589–98.

Deeks SG, Kitchen CM, Liu L, Guo H, Gascon R, Narváez AB, et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T cell changes independent of viral load. *Blood* 2004;104:942–7.

del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737–45.

Doisne JM, Urrutia A, Lacabaratz-Porret C, Goujard C, Meyer L, Chaix ML, et al. CD8+ T cells specific for EBV, cytomegalovirus, and influenza virus are activated during primary HIV infection. *J Immunol* 2004;173:2410–8.

Duprez DA, Kuller LH, Tracy R, Otvos J, Cooper DA, Hoy J, et al. Lipoprotein particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection. *Atherosclerosis* 2009;207:524–9.

Escolano C, Ramos J, Gutiérrez F, Masiá M, Hernández I, Benito C, Padilla S, Martín A. Cambios en el espectro de la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana ingresados en el hospital

durante la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Med Clin (Barc)* 2004; 122:1-5.

Escolano C, Gutiérrez F, Benito C, Ramos J, Ena J, Hernández I, Masiá M [Appropriate hospitalization in patients with human immunodeficiency virus infection according to the Appropriateness Evaluation Protocol criteria. Factors related to the inappropriateness]. *Rev Clin Esp* 2004; 204:185-90.

Escolano C, Gutiérrez F, Benito C, Ena J, Hernández I, Mora A, Masiá M, M-Hidalgo A. Impact of a day- care center on the appropriateness of hospital admission and frequency of hospitalization in patients with HIV infection. *British Journal of Clinical Governance* 2001; 6: 102-108.

Finkel TH, Tudor-Williams G, Banda NK, Cotton MF, Curiel T, Monks C, et al. Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIVinfected lymph nodes. *Nat Med* 1995;1:129–134.

Formiga F, Moga I, Nolla JM, Pac M, Mitjavila F, Roig-Escofet D. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:274-6.

French MA, King MS, Tschampa JM, da Silva BA, Landay AL. Serum immune activation markers are persistently increased in patients with HIV infection after 6 years of antiretroviral therapy despite suppression of viral replication and reconstitution of CD4+ T cells. *J Infect Dis* 2009;200:1212–5.

Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF, Asaad R, Jiang W, Kalinowska M, et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood* 2010;115:161–7.

Ganesan A, Crum-Cianflone N, Higgins J, Qin J, Rehm C, Metcalf J et al. High dose atorvastatin decreases cellular markers of immune activation without affecting HIV-1 RNA levels: results of a double- blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Infect Dis.* 2011;203:756-64.

Gazzard B. Antiretroviral therapy for HIV: medical miracles do happen. *Lancet.* 2005 Jul 30-Aug 5;366(9483):346-7.

Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999;179:859– 70.

Giorgi JV, Liu Z, Hultin LE, Cumberland WG, Hennessey K, Detels R. Elevated levels of CD38+CD8+ T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+ T cell levels: results of 6 years of follow-up. The Los Angeles Center, Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acq Immune Defic Syndr* 1993;6:904–12.

Gougeon ML, Montagnier L. Apoptosis in AIDS. *Science* 1993;260:1269–1270.

Gough A, Sambrook P, Devlin J, Huissoon A, Njeh C, Robbins S, et al. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1282-9.

Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):48-57

Groux H, Torpier G, Monte D, Mouton Y, Capron A, Ameisen JC. Activation-induced death by apoptosis in CD4+ T cells from human immunodeficiency virus-infected asymptomatic individuals. *J Exp Med* 1992;175:331–340.

Gupta SK, Komarow L, Gulick RM, Pollard RB, Robbins GK, Franceschini N et al. Proteinuria, creatinine clearance, and immune activation in antiretroviral-naive HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2009; 200:614– 8.

Gutiérrez C, Díaz L, Hernández-Novoa B, Vallejo A, Page C, Lorente R, et al. Effect of the Intensification with a CCR5-Antagonist on the Decay of the HIV-1 Latent Reservoir and Residual Viremia 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 16-19, 2010. San Francisco, US..

Gutiérrez F, Navarro A, Padilla S, Antón R, Masiá M, Borrás J, Martín-Hidalgo A. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy using therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1648-53.

Gutiérrez F, Masiá M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev*. 2011;13(2):109-18.

Gutiérrez F, Rodríguez JC, García F, Poveda E. [Methods for determination of HIV tropism and their clinical use]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Dec;29 Suppl 5:45-50.

Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, Iribarren JA, Moreno S, Viciano P, et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with sustained virologic response to antiretroviral therapy: Long-term follow-up of a multicenter cohort. *PLoS ONE*. 2006;1:e89.

Gutiérrez Rodero F, Ortiz de la Tabla V, Martínez C, Masiá M, Mora A, Escolano C, Martín Hidalgo A. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: an easily missed respiratory pathogen in HIV-infected patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33: 209-216.

Gutiérrez Rodero F, Ortiz de la Tabla V, Martínez C, Masiá M. Staphylococcal toxic shock syndrome associated with HIV infection. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 875-876.

Gutiérrez F, Moltó J, Escolano C, Mora A, Pasquau F, Gregori J, Nogueira E. Resistencias genotípicas a los fármacos antirretrovirales en fracasos terapéuticos con pautas de alta eficacia. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 401-404.

Gutiérrez F, Maestre A, Ramos JM, Masiá M, Escolano C, M-Hidalgo A. Vacuna antigripal en pacientes infectados por el VIH con inmunodepresión grave. Efecto sobre los linfocitos CD4 y sobre la carga vírica plasmática. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 410-412.

Gutiérrez F, Padilla S. Alteraciones del metabolismo óseo y necrosis ósea avascular: ¿Un problema más para los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:103-108

Gutiérrez F, Padilla S, Ortega E, García JA, Flores J, Galera C, Merino E, Masiá M, Roig P, Boix V, Cuadrado J, Gregori J, Portilla J, López J. Avascular necrosis of the bone in HIV-infected patients: Incidence and associated factors. *AIDS* 2002; 16: 471-473.

Gutiérrez F, Padilla S, Navarro A, Masiá M, Hernandez I, Ramos J, Esteban A, Martín-Hidalgo A. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Aug 15; 33(5): 594-600.

Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, Navarro A, Gallego J, Hernandez I, Ramos JM, Martín-Hidalgo A. Changes in body fat composition after 1 year of salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens and its relationship with lopinavir plasma concentrations. *Antivir Ther* 2004; 9: 105-13.

Gutiérrez F, Padilla S, Navarro A, Masiá M, Hernández I. Lipid Abnormalities in HIV-Infected Patients and Lopinavir Plasma Concentrations. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36: 1107-1109.

Gutierrez F, Masia M, Padilla S, Ramos JM, Bernal E, Morales P, Pozo F, Andrada E, Martín-Hidalgo A. Occult lymphadenopathic Kaposi's sarcoma associated

with severe pulmonary hypertension: A clinical hint about the potential role of HHV-8 in HIV-related pulmonary hypertension *J Clin Virol.* 2006 Oct;37(2):79- 82.

Gutierrez F, Padilla S, Masia M, Flores J, Boix V, Merino E, Galindo J, Ortega E, Lopez-Aldeguer J, Galera C; HIV-related Osteonecrosis Study Group. Osteonecrosis in patients infected with HIV: clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Jul;42(3):286-92.

Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, Iribarren JA, Moreno S, Viciano P, Hernández-Quero J, Alemán R, Vidal F, Salavert M, Blanco JR, Leal M, Dronda F, Perez Hoyos S, del Amo J; CoRIS-MD. Patients' characteristics and clinical implications of suboptimal CD4 T-cell gains after 1 year of successful antiretroviral therapy. *Curr HIV Res* 2008;6:100-7.

Gutiérrez F, Bernal E, Padilla S, Hernández I, Masiá M. Relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22:1369-71.

Gutiérrez F, Sanz J, Praga M, Lozano F, Negro E, de la Torre J, Quereda C, Arazo P, Pérez MJ. Alteraciones renales asociadas con la infección por el VIH y el tratamiento antirretroviral. *AIDS* 2008, 22 (Núm. Esp. 1): S89-S94.

Gutiérrez F. VIH y riñón ¿Por qué ahora?. *AIDS* 2008, 22 (Núm Esp.1): S1-S3.

Gutiérrez F, Bernal E, Masiá M. Considerations on ankle-brachial index.(ABI) interpretation in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2009 Jul;10(6):395.

Gutiérrez F, Masiá M. [Is human immunodeficiency virus infection an inflammatory disease?]. *Med Clin (Barc).* 2012 Feb 25;138(4):157-9.

Gutiérrez F, Polo R (Coordinadores). Panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS). [Diagnosis, treatment and prevention of renal diseases in HIV infected patients. Recommendations of the Spanish AIDS Study Group/National AIDS Plan.] *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Oct;28(8):520.e1-22.

Gutiérrez F, Masiá M. [Peripheral arterial disease: a new challenge for HIV-infected patients.] *Med Clin (Barc).* 2010 Oct 16;135(12):546-8.

Gutiérrez F, García L, Padilla S, Alvarez D, Moreno S, Navarro G, Gómez-Sirvent J, Vidal F, Asensi V, Masiá M; CoRIS. Risk of clinically significant depression in HIV-infected patients: effect of antiretroviral drugs. *HIV Med.* 2014 Apr;15(4):213-23.

Gutiérrez F, Fulladosa X, Barril G, Domingo P. Renal tubular transporter-mediated interactions of HIV drugs: implications for patient management. *AIDS Rev.* 2014 Oct-Dec;16(4):199-212.

Hatano H, Hayes TL, Dahl V, Sinclair E, Lee TH, Hoh R, et al. A randomized, controlled trial of raltegravir intensification in antiretroviral-treated, HIV-infected patients with a suboptimal CD4+ T cell response. *J Infect Dis.* 2011;203:960-8.

Hazenber MD, Otto SA, van Benthem BH, Roos MT, Coutinho RA, Lange JM, et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS* 2003;17:1881–8.

Hunt P, Shulman N, Hayes T, Dahl V, Funderburg N, Adeyemi O et al. Immunomodulatory Effects of MVC Intensification in HIV-infected Individuals with Incomplete CD4+ T Cell Recovery during Suppressive ART. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston, USA. 2011; 153LB.

Hunt PW, Cao HL, Muzoora C, Ssewanyana I, Bennett J, Emenyonu N, et al. Impact of CD8+ T Cell Activation on CD4+ T Cell Recovery and Mortality in HIV-infected Ugandans Initiating Antiretroviral Therapy. *AIDS.* 2011 Nov 13;25(17):2123-31.

Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Bredt B, Hagos E, Lampiris H, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virusinfected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003; 187:1534–43.

Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Epling L, Teague J, Jacobson MA, et al. Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery on antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2011;203:1474-83.

Kalayjian RC, Machekano RN, Rizk N, Robbins GK, Gandhi RT, Rodriguez BA, et al. Pretreatment levels of soluble cellular receptors and interleukin-6 are associated with HIV disease progression in subjects treated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010;201:1796–1805.

Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett AR, Gange SJ, et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis.* 2011; 203:452- 63.

Kovacs JA, Lempicki RA, Sidorov IA, et al. Identification of dynamically distinct subpopulations of T lymphocytes that are differentially affected by HIV. *J Exp Med.* 2001;194:1731-1741.

Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008;5:e203.

López C, Masiá M, Padilla S, Aquilino A, Bas C, Gutiérrez F. [Deaths due to non-AIDS diseases among HIV infected patients: A 14-year study (1998-2011)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016 Apr;34(4):222-7.

McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, Sullivan AK, Clarke A, Reeves I, Schembri G, Mackie N, Bowman C, Lacey CJ, Apea V, Brady M, Fox J, Taylor S, Antonucci S, Khoo SH, Rooney J, Nardone A, Fisher M, McOwan A, Phillips AN, Johnson AM, Gazzard B, Gill ON. Pre-exposure

prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet.* 2016 Jan 2;387(10013):53-60

Masia M, Bernal E, Padilla S, Graells ML, Jarrin I, Almenar MV, Molina J, Hernández I, Gutiérrez F. The role of C-reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV- infected patients. *Atherosclerosis.* 2007;195:167-71.

Masiá M, Gutiérrez F, Ortiz de la Tabla V, Martín C, Mora A, Escolano C, Martín Hidalgo A. Epidemiología de la colonización e infección por levaduras diferentes de *Candida albicans* en pacientes con infección por el VIH. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 211-214.

Masiá M, Gutiérrez F, Ortiz de la Tabla V, Hernández I, Martín C, Sánchez A, Martín A Determinants of the development of colonization or infection by fluconazole-resistant *Candida* strains in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol & Infect Dis* 2000; 19: 593-601.

Masiá M; Martínez E; Padilla S; Gatell JM; Gutiérrez F. Endothelial function in HIV-infected patients switching from a boosted protease inhibitor-based regimen to raltegravir: a substudy of the SPIRAL study. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Feb;68(2):409-13.

Masiá M; Padilla S; Alvarez D; López JC; Santos I; Soriano V; Hernández-Quero J; Santos J; Tural C; Del Amo J; Gutiérrez F; and CoRIS. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013 Jan 14;27(2):181-9.

Masiá M, Pérez-Cachafeiro S, Leyes M, López-Aldeguer J, López M, Segura F, Blanco JR, Peña A, Rodríguez F, Vera M, Del Amo J, Gutiérrez F; Grupo de estudio de riesgo cardiovascular de CoRIS. [Cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients in Spain. CoRIS cohort, 2011.]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Nov;30(9):517-27.

Masiá M, Gutiérrez F, Padilla S, Ramos JM, Pascual J. Didanosine-associated toxicity: a predictable complication of therapy with tenofovir and Didanosine?. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Mar 15; 35(4): 427-8.

Masiá M, Gutiérrez F, Ramos JM, Pascual J. Severe toxicity associated with the combination of tenofovir and didanosine. *Int J STD&AIDS* 2005; 16:646-8.

Masia-Canuto M, Bernal-Morell E, Gutierrez-Rodero F. [Lipid alterations and cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy.] *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006 Dec;24(10):637-48. PMID: 17194390.

Masiá M, Padilla S, Bernal E, Almenar MV, Molina J, Hernández I, Graells ML, Gutiérrez F. Influence of antiretroviral therapy on oxidative stress and cardiovascular risk: a prospective cross-sectional study in HIV-infected patients. *Clin Ther*. 2007 Jul;29(7):1448-55.

Masiá M, Padilla S, García N, Jarrín I, Bernal E, López N, Hernández I, Gutiérrez F. Endothelial function is impaired in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Antivir Ther* 2010; 15(1):101-10

Masiá M, Padilla S, Robledano C, Ramos JM, Gutiérrez F. Evaluation of endothelial function and subclinical atherosclerosis in association with hepatitis C virus in HIV-infected patients: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2011 Oct 3;11:265.

Masiá M, Bernal E, Padilla S, García N, Escribano JC, Martínez E, Gutiérrez F. A pilot randomized trial comparing an intensive versus a standard intervention in stable HIV-infected patients with moderate-high cardiovascular risk. *J Antimicrob Chemother* 2009 Sep;64(3):589-98.

Masiá M, Enríquez R, Sirvent A, Gutiérrez F. Severe acute renal failure associated with rhabdomyolysis during treatment with raltegravir. A call for caution. *J Infect.* 2010; 61:189-190.

Masiá M, Robledano C, López N, Escolano C, Gutiérrez F. Treatment for hepatitis C virus with pegylated interferon- α plus ribavirin induces anti-atherogenic effects on cardiovascular risk biomarkers in HIV- infected and -uninfected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Aug;66(8):1861-8.

Masiá M, Robledano C, Ortiz de la Tabla V, Antequera P, López N, Gutiérrez F. Increased carotid intima-media thickness associated with antibody responses to varicella-zoster virus and cytomegalovirus in HIV- infected patients. *PLoS One.* 2013 May 23;8(5):e64327.

Masiá M, Bernal E, Robledano C, Padilla S, López N, Martínez E, Gutiérrez F. Long-term effects of an intensive intervention in HIV-infected patients with moderate-high atherosclerotic cardiovascular risk. *J Antimicrob Chemother.* 2014Nov;69(11):3051-6.

Masiá M, Gutiérrez F. [Vitamin D deficiency: one more piece of the puzzle of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients?]. *Med Clin (Barc).* 2015 Feb 2;144(3):118-20.

Masiá M, Robledano C, Ortiz de la Tabla V, Antequera P, Lumbreras B, Hernández I, Gutiérrez F. Coinfection with human herpesvirus 8 is associated with persistent inflammation and immune activation in virologically suppressed HIV-infected patients. *PLoS One.* 2014 Aug 18;9(8):e105442.

Masiá M, Padilla S, Fernández M, Rodríguez C, Moreno A, Oteo JA, Antela A, Moreno S, del Amo J, Gutiérrez F. Oxidative stress predicts all-cause mortality in HIV-infected patients. *PLoS One.* 2016 Apr 25;11(4):e0153456.

Masiá M, Padilla S, Barber X, Sanchis M, Terol G, Lidón F, Gutiérrez F. Comparative impact of suppressive antiretroviral regimens on CD4/CD8 T cell ratio: A cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(11):e3108.

Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4⁺ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature.* 2005 Apr 28;434(7037):1093- 7.

Meyaard L, Otto SA, Jonker RR, Mijster MJ, Keet RP, Miedema F. Programmed death of T cells in HIV-1 infection. *Science* 1992;257:217–219.

Mirete C, Masiá M, Gutiérrez Rodero F, Mora A, Escolano C, Maestre A. Acute pancreatitis as a complication of ritonavir therapy in patients with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 810-811.

Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:262-70.

Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, Tremblay C, Le Gall JM, Cua E, Pasquet A, Raffi F, Pintado C, Chidiac C, Chas J, Charbonneau P, Delaugerre C, Suzan-Monti M, Loze B, Fonsart J, Peytavin G, Cheret A, Timsit J, Girard G, Lorente N, Préau M, Rooney JF, Wainberg MA, Thompson D, Rozenbaum W, Doré V, Marchand L, Simon MC, Etien N, Aboulker JP, Meyer L, Delfraissy JF; ANRS IPERGAY Study Group. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2237-46.

Moltó J, Gutiérrez F. Resistance to protease inhibitors in HIV patients experiencing virologic failure despite good adherence to antiretroviral therapy. *Am Clin Lab* 2001; 20: 23-25.

Molto J, Gutiérrez F, Mora A, Masia Md Mdel M, Escolano C, Gonzalez E, Padilla S, Cordoba J, Hidalgo AM. Factors associated with resistance to human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Med Clin (Barc)* 2002;118:721-4.

Naeger DM, Martin JN, Sinclair E, Hunt PW, Bangsberg DR, Hecht F et al. Cytomegalovirus-specific T cells persist at very high levels during long-term antiretroviral treatment of HIV disease. *PLoS One*. 2010; 5:e8886.

Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010;201:1788-95.

Padilla S, Gallego JA, Masiá M, Gutiérrez F. Single-slice computed tomography scan and skinfold anthropometry to evaluate facial lipoatrophy in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 2004;39(12):1848-51

Padilla S, Gallego JA, Masia M, Gutierrez F. Techniques for measuring regional body fat: computed tomography may be suitable for evaluation of facial lipoatrophy..*AIDS*. 2006 Nov 14;20(17):2237.

Padilla S, Gutiérrez F, Masiá M, Cánovas V, Orozco C. Low frequency of renal function impairment during 1-year therapy with tenofovir-containing regimens in the real-world scenario: A case-control study. *AIDS Patient Care* 2005; 19: 421-4.

Padilla S, Gallego JA, Masiá M, Ardoy F, Hernández I, Gutiérrez F. Ultrasonography and anthropometry for measuring regional body fat in HIV-infected patients. *Curr HIV Res.* 2007 Sep;5(5):459-66.

Padilla S, Masiá M, García N, Jarrin I, Tormo C, Gutiérrez F. Early changes in inflammatory and pro-thrombotic biomarkers in patients initiating antiretroviral therapy with abacavir or tenofovir. *BMC Infect Dis.* 2011 Feb 4;11:40.

Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M, et al. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection: downregulated immune activation and improved T cell-dependent vaccine responses. *J Virol.* 2011;85:6557-66.

Sánchez Hellín V, Gutiérrez Rodero F. Toxicogenetics of antiretroviral treatment (II): neurotoxicity, hepatotoxicity, lactic acidosis, kidney damage, and other adverse effects of antiretroviral drugs. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008 May;26 Suppl 6:24-33.

Sánchez V, Masiá M, Robledano C, Padilla S, Ramos JM, Gutiérrez F. Performance of the genotypic algorithms for predicting HIV-1 tropism measured against the enhanced sensitivity Trofile™ co-receptor tropism assay. *J Clin Microbiol.* 2010 Nov;48(11):4135-9.

Sánchez V, Masiá M, Robledano C, Padilla S, Lumbreras B, Poveda E, De Mendoza C, Soriano V, Gutiérrez F. A highly sensitive and specific model for predicting HIV-1 tropism in treatment-experienced patients combining interpretation of V3 loop sequences and clinical parameters. *JAIDS* 2011 Jan 1;56(1):51-8.

Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, et al. (1996) Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 382: 722– 725

Silvestri G, Sodora DL, Koup RA, Paiardini M, O'Neil SP, McClure HM, et al. Nonpathogenic SIV infection of sooty mangabeys is characterized by limited bystander immunopathology despite chronic high-level viremia. *Immunity* 2003;18:441–52.

Sodora DL, Silvestry G. Immune activation and AIDS pathogenesis. *AIDS* 2008; 22:439-46.

Steinbrook R. One step forward, two steps back--will there ever be an AIDS vaccine? *N Engl J Med.* 2007 Dec 27;357(26):2653-5.

Tanser F, Bärnighausen T, Grapsa E, Zaidi J, Newell ML. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Science.* 2013 Feb 22;339(6122):966-71.

Tebas P, Stein D, Tang WW, Frank I, Wang SQ, Lee G, Spratt SK, Surosky RT, Giedlin MA, Nichol G, Holmes MC, Gregory PD, Ando DG, Kalos M, Collman RG, Binder-Scholl G, Plesa G, Hwang WT, Levine BL, June CH. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med.* 2014 Mar 6;370(10):901-10.

Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvets DE, Pauley DR, Knight HL, Rosenzweig M, Johnson RP, Desrosiers RC, Lackner AA. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science.* 1998 Apr 17;280(5362):427-31.

Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, Hocqueloux L, Maggiolo F, Sandkovsky U, Granier C, Pappa K, Wynne B, Min S, Nichols G; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013 Nov 7;369(19):1807-18.

Yukl SA, Boritz E, Busch M, Bentsen C, Chun TW, Douek D, Eisele E, Haase A, Ho YC, Hütter G, Justement JS, Keating S, Lee TH, Li P, Murray D, Palmer S, Pilcher C, Pillai S, Price RW, Rothenberger M, Schacker T, Siliciano J, Siliciano R, Sinclair E, Strain M, Wong J, Richman D, Deeks SG. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient. *PLoS Pathog.* 2013;9(5):e1003347.