



Universidad Internacional de La Rioja  
Facultad de Ciencias de la Salud

Máster Universitario en Bioética

## Dilemas bioéticos en la búsqueda de la cura funcional de la infección por VIH

Trabajo fin de Estudio presentado por:	Elena Vázquez Alejo
Tipo de trabajo:	Investigación
Director/a:	Francisco Miguel Rodríguez Peña
Fecha:	22 de marzo de 2021

## Resumen

En los últimos años se ha avanzado mucho en el campo de la investigación y la clínica del VIH. Alternativas al tratamiento antirretroviral, implantado de por vida en pacientes infectados, merecen ser estudiadas. Sin embargo, el diseño de las diferentes estrategias para conseguir la ansiada “cura funcional” de la enfermedad no está exento de dilemas éticos. Los Controladores de Élite, la cohorte VISCONTI y el trasplante alogénico de células madre constituyen actualmente las líneas de investigación más punteras para alcanzarla; a pesar de ello, se debe tener en cuenta que hasta la fecha diversos estudios apuntan a que este tipo de estrategias no se podrían implantar a nivel global, sino en un pequeño porcentaje de la población infectada. La investigación de la cura de la enfermedad no debe desviar a la ciencia del camino de la búsqueda de una mejor calidad de vida de todos los pacientes.

**Palabras clave:** Virus Inmunodeficiencia Humana, dilemas bioéticos, cura funcional.

## Abstract

In recent years, much progress has been made in the field of HIV clinical and research. Alternatives to antiretroviral treatment, implanted for life in infected patients, deserve to be studied. However, the design of the different strategies to achieve the longed-for "functional cure" of the disease is not exempt from ethical dilemmas. The Elite Controllers, the VISCONTI cohort and allogeneic stem cell transplantation are currently the most advanced lines of research to achieve it; despite this, it should be taken into account that to date various studies suggest that this type of strategy could not be implemented globally, but rather in a small percentage of the infected population. The investigation of the cure of the disease must not divert science from the search for a better quality of life for all patients.

**Keywords:** Human Immunodeficiency Virus, bioethical dilemmas, functional cure

## Índice de contenidos

1. INTRODUCCIÓN .....	7
1.1. Justificación del tema elegido .....	9
1.2. Problema y finalidad del trabajo .....	10
1.2.1. Problema .....	10
1.2.2. Finalidad del trabajo.....	10
1.3. Objetivos del TFE.....	12
2. MARCO TEÓRICO .....	13
2.1. Aspectos clínicos y biológicos VIH .....	13
2.1.1. Vías de transmisión VIH-1 .....	15
2.1.2. Patogénesis VIH-1.....	17
2.1.3. Tratamientos antirretrovirales .....	20
2.1.4. Tipos de pacientes infectados por VIH .....	24
2.2. Aspectos bioéticos VIH.....	27
2.2.1. Origen Bioética .....	27
2.2.2. Principios de la bioética: análisis en personas infectadas por el VIH .....	32
3. CONTEXTUALIZACIÓN .....	36
3.1. Cura terapéutica.....	37
3.1.1. Vacunas terapéuticas .....	38
3.1.2. Bloqueadores de punto de control .....	39
3.1.3. Anticuerpos neutralizantes .....	39
3.1.4. Estrategia “ <i>shock and kill</i> ”.....	40
3.2. Cura funcional .....	41
4. DISEÑO DE LA PROPUESTA .....	44
4.1. Controladores de Élite.....	44

4.1.1.	Caracterización de los pacientes Controladores de Élite .....	44
4.1.2.	Dilemas éticos asociados a este modelo de cura funcional .....	46
4.2.	Cohorte VISCONTI .....	48
4.2.1.	Caracterización de los pacientes de la cohorte VISCONTI.....	48
4.2.2.	Dilemas éticos asociados a este modelo de cura funcional .....	50
4.3.	Trasplante alogénico de células madre .....	52
4.3.1.	Caracterización de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre	52
4.3.2.	Dilemas éticos asociados a este modelo de cura funcional .....	56
5.	DISCUSIÓN .....	58
6.	CONCLUSIONES.....	60
7.	LIMITACIONES Y PROSPECTIVA.....	61
	Referencias bibliográficas .....	63

## Índice de figuras

Figura 1. Distribución mundial del VIH-1 y VIH-2. (Elaboración propia) Tipos y subtipos.....	14
Figura 2. Historia natural de la infección por VIH-1. (Elaboración propia).....	18
Figura 3. Evolución figurativa de las causas de muerte asociadas al VIH a lo largo de la historia del tratamiento antirretroviral. (Elaboración propia) .....	21
Figura 4. Definiciones de cura para el VIH-1 con ejemplos específicos. (Elaboración propia)	36

## 1. INTRODUCCIÓN

A comienzos de los años 80 del siglo XX irrumpió en la medicina y en la conciencia social mundial el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), causante de una infección que recibe el mismo nombre. Estas siglas pueden referirse tanto al virus, como a la enfermedad que produce el mismo. Si una persona infectada no recibe un tratamiento, la infección y enfermedad por VIH evoluciona, deteriorando el sistema inmune del organismo y llegando a producir lo que se conoce como Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana Adquirida (SIDA) (1). Esta patología puede abordarse desde las diferentes perspectivas que caracterizan un problema sanitario: la investigación, la relación médico-paciente, la salud pública, la política sanitaria, la perspectiva sociopolítica y el desarrollo de diferentes tratamientos. Desde el descubrimiento de la enfermedad en 1981 (2) y del agente causante de la misma (VIH) en 1983 (3), ha constituido un verdadero enigma para la comunidad científica y el sistema de salud. Según los datos de ONUSIDA, una media de 76 millones de personas contrajo la infección y más de 33 millones de sujetos fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA desde su hallazgo (4).

El descubrimiento del VIH ocurrió tan solo unos años después de que se emplease por primera vez el término *bioética*, con el significado que le damos hoy en día y su carácter interdisciplinar. Fue Van Rensselaer Potter, bioquímico y médico estadounidense, quien en el 1971 la utilizó en la obra *Bioethics: bridge to the future* (La bioética: un puente hacia el futuro) (5). De esta forma se empezó a construir un puente entre el mundo científico, cada vez más repleto de conocimientos y un creciente uso de las nuevas tecnologías y el mundo de los principios morales, el cual está presente en todas las actividades humanas.

El término *bioética* procede de la fusión de otros dos términos griegos: *bios*, que significa 'vida', y *ethos*, que significa 'ética'. Por tanto, etimológicamente significa "ética de lo vivo" (6). La aparición de esta disciplina ha conmocionado a la comunidad científica, como nuevo paradigma del pensamiento médico, con sus principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Los principios de la ética hipocrática se basan en el reconocimiento de todos los aspectos del ser humano, materiales y espirituales, permitiendo un enfoque holístico del proceso salud-enfermedad, que cambió a partir del siglo XV, con la revolución

de pensamiento producida por el Renacimiento. De esta forma, la medicina desarrolló su paradigma biomédico (7).

La afección producida por este agente viral puede ser estudiada desde cualquier enfoque bioético. No hay duda de que se trata de una patología que ha desbordado el horizonte sanitario y moral, ambos siendo testigo, a la vez, de su evolución (8). Desde su aparición incluye una serie de factores morales implicados, por sus características epidemiológicas, clínicas, sociales y sobre todo éticas, que han llevado a considerarla por algunos autores como una enfermedad moral (9) al igual que otras infecciones de transmisión sexual, el alcoholismo o la drogodependencia. Las conductas de riesgo que propician su aparición dan lugar a problemas sociales que conllevan inevitablemente al estigma y la discriminación, los principales obstáculos para una prevención y atención eficaz de los pacientes infectados por VIH.

Los principales dilemas éticos que presenta esta enfermedad en el mundo sanitario se pueden dividir en dos etapas (10). La primera se puede ubicar en la década de los ochenta, de aproximadamente diez años de duración, como etapa de abordaje de la historia natural de la infección, en la que ésta era un padecimiento agudo de progresión rápida por la falta de un tratamiento efectivo, donde los problemas éticos y los debates giraban en torno al diagnóstico y la asistencia (sin tratamiento curativo) a los enfermos de SIDA. En esta época, la infección se comportaba de forma epidémica. Una vez se introducía en el organismo, producía un cuadro agudo que derivaba en la muerte en un período de tiempo muy breve. La segunda etapa, abarca a partir de la década de los noventa y continua hasta la actualidad, la cual está marcada por el descubrimiento de distintos tratamientos (sobre todo el combinado con varios fármacos) que, aunque no curativos o de erradicación, convierten al VIH en una enfermedad crónica.

En el momento actual, los ejes de preocupación se centran más en la ética de la investigación y la distribución de recursos.



### 1.1. Justificación del tema elegido

Actualmente, no existen vacunas preventivas ni tratamientos efectivos que tras la infección eliminen el virus del organismo, sin embargo, la llegada de los nuevos tratamientos y del régimen de un tratamiento antirretroviral combinado (TARc) ha ayudado a evitar o retrasar el avance de la enfermedad, y ha supuesto el paso de una enfermedad mortal a una crónica. Gracias al TARc la esperanza de vida de las personas infectadas por VIH se ha incrementado notablemente desde los primeros hallazgos del virus, pero todavía no llega a ser comparable a la de los individuos sanos no infectados por VIH. El TARc induce eficazmente la supresión viral y, en la mayoría de los pacientes, los niveles de carga viral en plasma se estabilizan por debajo del límite de detección (< 50 copias/mL) (11) aproximadamente un año después del inicio del tratamiento.

Aunque la proporción de la población mundial infectado por VIH se ha estabilizado desde 2000, el número total de personas infectadas sigue aumentando. A finales de 2019, 38 millones de personas vivían con VIH en todo el planeta. De ellas, 25.4 millones de personas infectadas tenían acceso a la terapia antirretroviral. Pero, aun así, 690.000 personas murieron de enfermedades relacionadas con el SIDA ese mismo año (4). A pesar de los métodos profilácticos disponibles, el número de nuevas infecciones ha disminuido a un ritmo alarmantemente bajo, lejos de alcanzar la meta programada por ONUSIDA para el 2020 (objetivo 90-90-90: treatment for all) (12). No obstante, después del considerable progreso logrado en las últimas décadas, todavía se considera una pandemia mundial y un problema de salud mundial. Frenar la transmisión VIH constituye el reto de salud pública que con más urgencia debe afrontar la humanidad desde hace años, aunque la crisis actual producida por otro virus (SARS-CoV-2) haya aparcado esta lucha a un segundo plano durante el curso del 2020.

## 1.2. Problema y finalidad del trabajo

### 1.2.1. Problema

La nueva línea de investigación conocida como cura funcional, basada en la búsqueda del control virológico sin el empleo de tratamientos antirretrovirales, suscita diferentes dilemas éticos. ¿Se debe tratar a todos los pacientes infectados por VIH, aunque sean capaces de controlar la viremia de manera espontánea en ausencia de tratamiento, para mejorar su calidad de vida? ¿Hasta qué punto es ético retirar la medicación a un infectado por VIH, en el que está funcionando el tratamiento para introducirlo en un ensayo clínico o prueba de concepto y ver si es capaz de controlar la infección espontáneamente? ¿El trasplante de médula ósea está al alcance de todos los pacientes? ¿Qué papel juegan los principios de autonomía o no maleficencia en esta búsqueda?

¿Dónde está el límite en la experimentación para alcanzar el bien tanpreciado y buscado durante años de la curación de esta infección? ¿Valen menos las vidas de las personas que contribuyen a la búsqueda de este fin que las vidas futuras que podrían salvar?

Es importante conocer hasta qué punto la comunidad científica está dispuesta a llegar para conseguir la cura de un virus que sigue generando más interrogantes que respuestas. Por tanto, los problemas de salud actuales de las personas infectadas por el VIH no pueden resolverse únicamente mediante la rama del conocimiento sanitario, sino que deben estar estrechamente vinculados con la psicología, la filosofía y las ciencias sociales, así como con el entorno socioeconómico. Dando lugar a un único método de análisis, interpretación y procesamiento científico.

### 1.2.2. Finalidad del trabajo

En la actualidad, determinados dilemas relacionados con la pandemia producida por el VIH desde hace más de 30 años, adquieren una diversidad y complejidad que suscitan a la comunidad científica y profesionales de la salud no sólo una constante actualización a nivel de investigación, sino también la necesidad de replantear los valores éticos de cada una de sus acciones profesionales, en un marco de pluralismo moral donde cada decisión que se tome constituye un reto.

El objetivo del presente estudio intenta plantear y dar respuesta a los dilemas éticos que surgen en un nuevo campo dentro de la investigación de esta enfermedad, la cura funcional,

que puede dar luz a los problemas que llevan desde los años 80 existiendo en la sociedad y comunidad médica.

En este trabajo nos vamos a centrar en las diferentes estrategias de investigación que se están llevando a cabo en la búsqueda de la cura funcional. Todas ellas abordan mecanismos de control del virus mediante diferentes estrategias, centradas en el funcionamiento del sistema inmune de los pacientes infectados por VIH, que abarcan desde el desarrollo de tratamientos terapéuticos para curar la infección y diseñar vacunas hasta estudios clínicos que se están realizando, empleando seres humanos.

### 1.3. Objetivos del TFE

El objetivo principal del presente estudio es identificar los dilemas bioéticos relacionados con las diferentes estrategias que se emplean en la búsqueda de la cura funcional en la infección por VIH. Para su consecución lo vamos a dividir en los siguientes objetivos específicos:

- Analizar la situación actual clínica y bioética de la infección por VIH
- Realizar una revisión bibliográfica sobre los actuales abordajes en investigación frente al VIH
- Estudiar la necesidad de optar entre cura terapéutica o cura funcional desde un punto de vista bioético

## 2. MARCO TEÓRICO

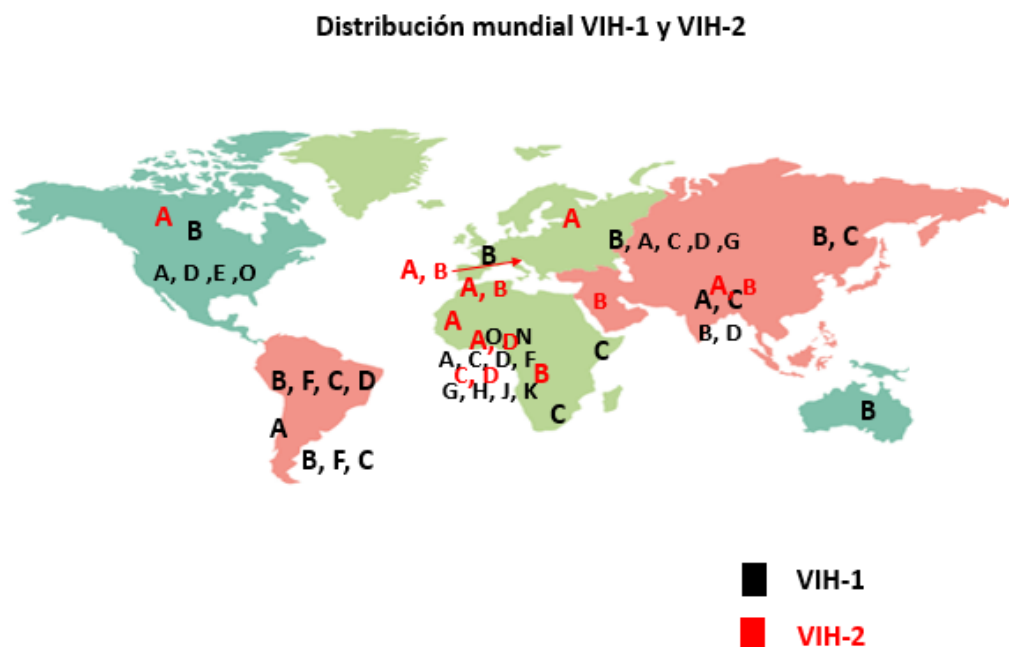
### 2.1. Aspectos clínicos y biológicos VIH

Hasta el momento se han descrito dos tipos de virus VIH: el VIH-1, predominante a nivel mundial, y el VIH-2, encontrado hasta la fecha en África occidental (Figura 1). Ambos tipos de virus son resultantes de las diferentes transmisiones entre los subtipos de virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS) que de manera natural infectan a los primates de África (13,14). El VIH-1 comprende cuatro linajes distintos: grupos M, N, O y P, siendo cada uno resultado de un evento de transmisión independiente entre especies. Dentro de ellos se pueden encontrar subtipos. Estas infecciones dieron lugar a virus que se propagaron entre los humanos a distintos niveles. Ejemplo de ello es la transmisión que involucró al subtipo VIS cpz de chimpancés en el sureste de Camerún, dando lugar a la forma pandémica del VIH-1, conocida como grupo principal (M) (15), el cual ha producido millones de infecciones en todo el mundo. El grupo O, fue descubierto años más tarde que el M, en 1990. Es menos prevalente que éste produciendo únicamente un 1% de las infecciones mundiales de VIH-1, limitadas a países africanos (16). *Simon et al.* (17) identificaron en 1998 un nuevo grupo de VIH-1, menos prevalente que el O, el grupo N, del cual se han notificado casos minoritarios concentrados en una región africana, Camerún (18). El grupo P es el último descubierto hasta el momento, en el año 2009 (19). Hasta la fecha, las infecciones producidas por este último grupo son las más minoritarias y concentradas también en países africanos (20). Por todo ello, la distribución geográfica de los 4 grupos de VIH-1 difiere enormemente, a pesar de producir como veremos en apartados posteriores síntomas similares.

Desde su descubrimiento, en 1986, el VIH-2 se ha mantenido restringido en su mayoría a África Occidental (21), a pesar de que se han recogido casos puntuales en otras zonas del mundo, como Estados Unidos (EE.UU) (22). Sin embargo, su tasa de prevalencia está disminuyendo a lo largo del tiempo, siendo reemplazado por el VIH-1 (23). Las personas infectadas por este tipo de virus alcanzan un dintel de carga viral más bajo en comparación que las infectadas con el tipo mayoritario; y muchos de éstos infectados no progresan a SIDA, aunque quienes que sí lo hacen muestran sintomatología clínica prácticamente indistinguible a los afectados por VIH-1 (24). Se han identificado al menos 8 linajes diferentes del VIH-2, cada uno de ellos parece representar una transferencia de huésped

independiente. Estos se han denominado grupos A-H, dentro de los cuales destacan los grupos A y B por ser los únicos que se han aislado en individuos humanos de forma apreciable (25). Los subtipos restantes de VIH-2 se encontraron inicialmente en un solo individuo, lo que indica que representan infecciones de baja incidencia con transmisión secundaria muy limitada o nula.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, en este trabajo nos vamos a centrar en el estudio de los aspectos clínicos y bioéticos de la infección por VIH-1, principal causante de la pandemia de SIDA, por su virulencia, letalidad, alta incidencia en todos los países del planeta y prevalente en los países desarrollados incluido España.



**Figura 1. Distribución mundial del VIH-1 y VIH-2. (Elaboración propia) Tipos y subtipos.**

### 2.1.1. Vías de transmisión VIH-1

Hasta la fecha, se desconoce cómo los humanos adquirieron los precursores de los distintos grupos del VIH-1 procedentes de los simios. Sin embargo, existen teorías acerca de la posible transmisión a través de la exposición cutánea o contacto entre membranas mucosas a la sangre o fluidos corporales de simios infectados. Este tipo de exposición ocurre de forma habitual en el contexto de la caza de animales silvestres (26).

La transmisión entre humanos se produce por diferentes vías:

#### ■ Transmisión sexual

Esta vía de transmisión es la predominante a nivel mundial y se produce por el contacto entre mucosas genitales. En España, alrededor del 56% de los nuevos diagnósticos por VIH se producen entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y un 27% se producen en las relaciones heterosexuales (27); aunque en muchas zonas del mundo la transmisión heterosexual predomina de forma notable (4). La presencia de carga viral en el líquido seminal ha sido demostrada en células mononucleares de sangre periférica y aumenta notablemente en situaciones en las cuales se encuentra incrementado el número de linfocitos y monocitos en el fluido, como en estados inflamatorios genitales (28). También se ha aislado virus en muestras de frotis cervical y en el fluido vaginal. Se estima que, en la transmisión por vía heterosexual del virus, la eficiencia de la transmisión de hombres a mujeres es ocho veces mayor que la de mujeres a hombres, lo que puede deberse a la exposición prolongada del líquido seminal infectado sobre la mucosa cervical y vaginal, así como sobre el endometrio. Al mismo tiempo, la transmisión del VIH es más frecuente por penetración que por sexo oral (29).

#### ■ Transmisión sanguínea

La punción intravenosa, subcutánea e intramuscular son rutas infecciosas. La infección por esta vía va a depender del tiempo de exposición, de las condiciones sociales, así como de la localización geográfica. En los países desarrollados esta vía de transmisión es común entre usuarios de drogas por vía intravenosa, por el uso compartido de agujas; mientras que en los países subdesarrollados es más frecuente que sea por vía transfusional, ya que al contrario que los países desarrollados, no realizan pruebas rutinarias diagnósticas por amplificación de ácido nucleico (conocidas como PCR) de agentes infecciosos en los

productos sanguíneos a transfundir (30). Se estima que la probabilidad de transmisión es del 92,5% en un producto contaminado con VIH (31). El riesgo de transmisión por punción con una aguja o un objeto cortante, contaminado con sangre de una persona infectada es del 0,3%; aunque la profilaxis post-exposición en estos últimos casos puede disminuir la probabilidad de transmisión en un 80% (32).

▪ Transmisión de madre a hijo (vía vertical)

Se puede producir a través de la placenta en el embarazo, en el momento del parto (perinatal) o por la leche materna. La terapia con antirretrovirales disminuye las probabilidades de la transmisión vertical. En ausencia de terapia, la probabilidad de transmisión va del 15% al 25% en países desarrollados y del 25% al 35% en países en vías de desarrollo. El riesgo de transmisión se reduce a la mitad si el parto se realiza por cesárea, sin tener que atravesar el feto el canal del parto (33,34).

▪ Transmisión por otros fluidos

No existen hasta el momento evidencias científicas que demuestren que el virus se puede transmitir por fluidos como: saliva, sudor, lágrimas u orina. Aunque en alguno de ellos se detecte carga viral a títulos bajos.

La transmisión va seguida de una aparición ordenada de marcadores de infección en el plasma sanguíneo del sujeto infectado.

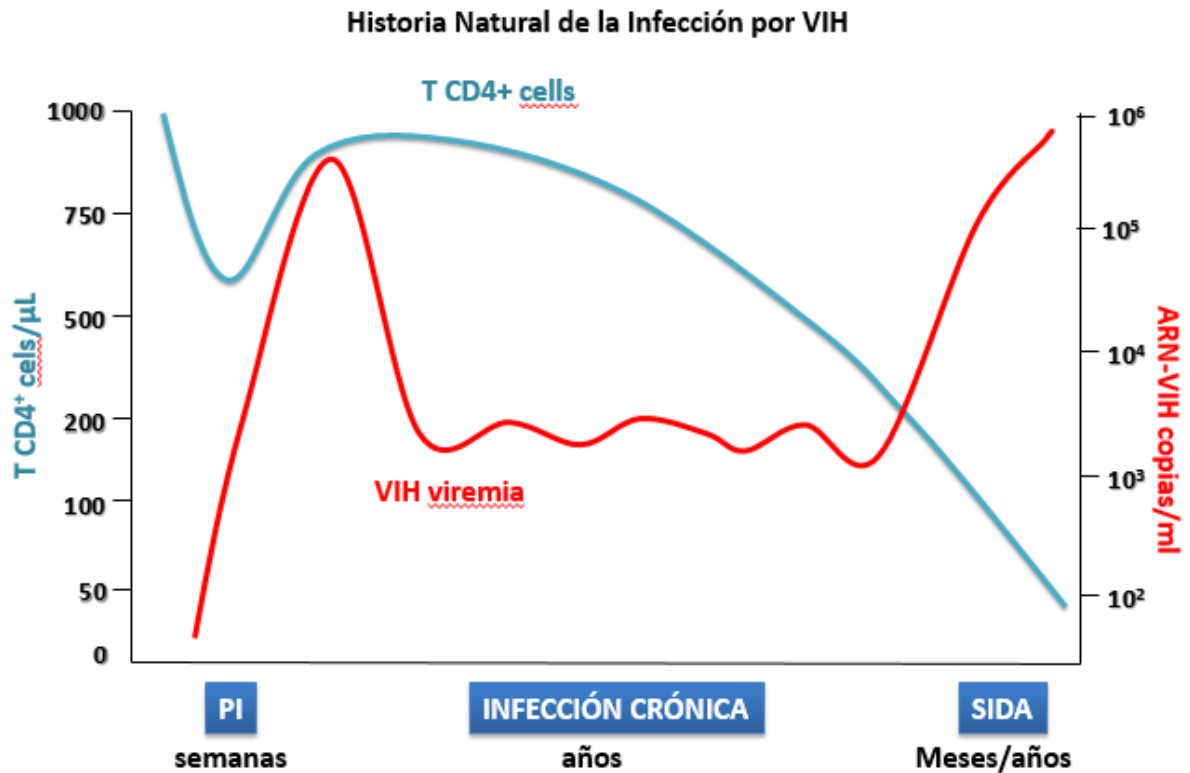


### 2.1.2. Patogénesis VIH-1

Al igual que la transmisión, la progresión de la infección es multifactorial. Varía de individuo a individuo y está influenciada por factores genéticos, como la presencia del locus HLA-B del huésped, virológicos como el nivel de glicosilación de gp120 y/o inmunológicos del huésped como la presencia del receptor específico del virus CCR5 (35–37). La propagación a nivel mundial del virus hace pensar que tiene capacidad de neutralizar y evadir los distintos mecanismos de defensa del sistema inmune a nivel innato y adaptativo (38,39).

El curso de la infección va a depender del tipo celular y de la activación que produzca en la célula infectada al penetrar en ella, lo que va a facilitar la replicación viral. Una vez el VIH supera la primera línea de defensa en la mucosa, se ha estudiado la existencia de un período ventana, en el que se produce lentamente la diseminación viral por el organismo y, de esta forma, el sujeto infectado podría potencialmente controlar la carga viral (40). La replicación inicial del virus se produce en los ganglios linfáticos y desde ahí la infección se diseminará a través del torrente sanguíneo a otros órganos como bazo y médula ósea, donde va a atacar a las células inmunitarias más susceptibles, principalmente linfocitos T CD4 y macrófagos.

La evolución natural clínica de la infección comienza con una primera fase de **infección aguda** que posee una duración de 2 a 4 semanas tras la infección con el virus, y en la que los síntomas producidos suelen ser similares a los de un cuadro gripal. En esta fase el virus se disemina por todo el organismo. En ausencia de tratamiento antirretroviral, la segunda etapa de la infección puede persistir durante años de forma asintomática es lo que se conoce como la fase de **infección crónica**. En esta etapa el VIH-1 continúa multiplicándose, a concentraciones muy bajas entorno un dintel o *set point*, y se produce un descenso paulatino del recuento de linfocitos T CD4 por acción citopática directa del virus sobre estas células diana y la eliminación mediada por células con actividad citotóxica como los linfocitos T-CD8, que son capaces de detectar células infectadas (41). A la vez, se produce el descenso de linfocitos T-CD4 disminuye hasta un punto, entorno a las 200 células/mm<sup>3</sup>, a partir del cual el sistema inmune se encuentra tan deteriorado que no es capaz de hacer frente a nuevas oportunistas llegando a causar la muerte del paciente en una última fase de la infección que se conoce como etapa de **SIDA** (1) (Figura 2).



**Figura 2. Historia natural de la infección por VIH-1.** (Elaboración propia)

Comienza con una primera etapa de infección aguda o primoinfección (PI) que puede durar semanas en la cual se produce un aumento de la carga viral. A esta etapa le sigue un periodo de infección crónica asintomática que puede llegar a durar años en el que se establece un set-point de carga viral y un descenso paulatino del recuento de linfocitos T CD4 hasta un punto que llega a un punto por debajo de las 200 células/mL, en el que el sistema inmunitario no es capaz de hacer frente a distintas infecciones oportunistas y aparece una fase final SIDA que lleva a la muerte del paciente.

La activación del sistema inmune puede predecir la progresión de la enfermedad y el tiempo de supervivencia de los individuos infectados por el VIH-1. Si las células infectadas no se encuentran activadas, el ácido desoxirribonucleico (ADN) viral se mantendrá en forma latente insertado en el genoma del hospedador indefinidamente en el tiempo dando lugar a lo que se conoce como reservorio, célula latentemente infectada o provirus. El virus no se

encuentra únicamente en los linfocitos del torrente circulatorio si no que existen compartimentos corporales en los que existe provirus, no sólo en linfocitos T-CD4 sino también en macrófagos o células dendríticas de ganglios linfáticos y tejido linfoide asociado a mucosas, principalmente la mucosa intestinal o GALT. La persistencia del virus en estas células en reposo, la proliferación homeostática de las células infectadas, la baja tasa de replicación célula a célula y las mutaciones que se producen en la replicación viral por la alta tasa de error de la transcriptasa inversa, que genera células infectadas genéticamente diferentes de la predecesora, parecen ser las principales causas por las cuales no se ha logrado la erradicación completa del virus , salvo puntuales excepciones, por lo que continua siendo objeto de numerosas investigaciones (42–44).

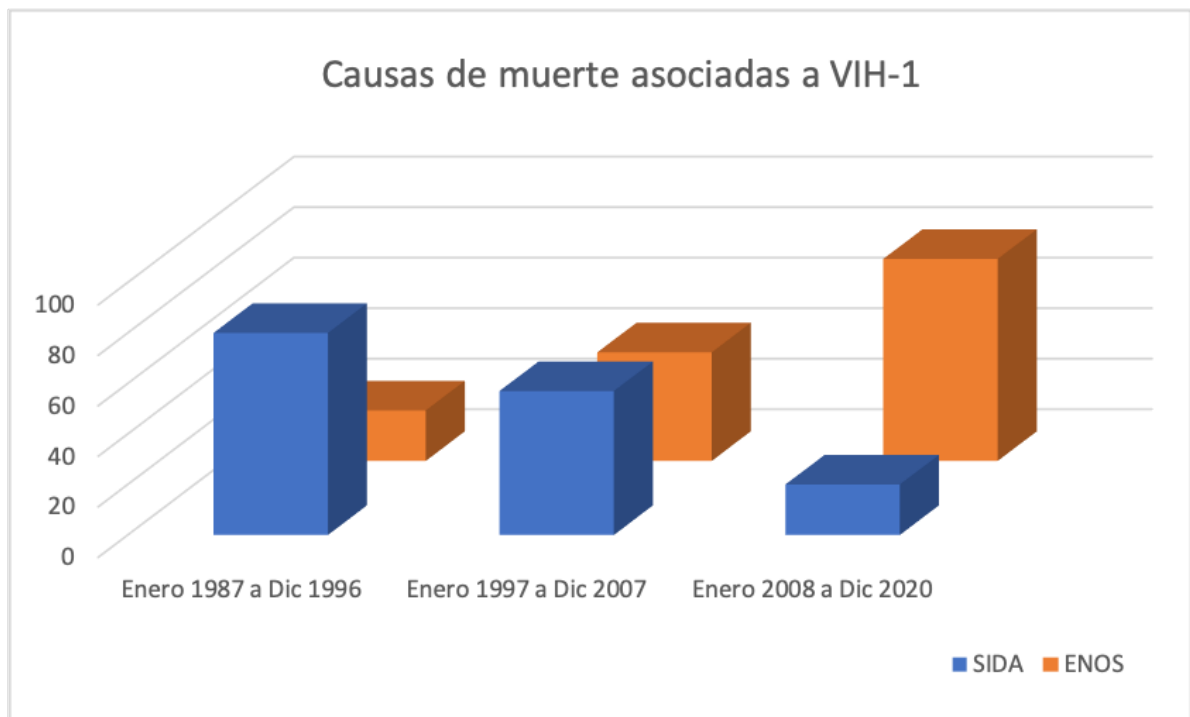
### 2.1.3. Tratamientos antirretrovirales

A pesar de que los tratamientos antirretrovirales se han convertido en una de las mejores herramientas para controlar la infección por VIH-1, tanto a nivel individual como social, reduciendo la progresión de la infección y el número de muertes relacionadas con el SIDA, el acceso a las terapias no es universal y las perspectivas de tratamientos curativos y una vacuna eficaz son inciertas hasta la fecha (45,46). El acceso a este tipo de tratamientos es desigual a nivel mundial. Esto es motivado por la falta de recursos clínicos en ciertas regiones y los altos precios que tienen los antirretrovirales en el mercado internacional por parte las compañías farmacéuticas, hecho que repercute considerablemente en el incremento de los costos del tratamiento, y es uno de los principales obstáculos para su disposición en los países en vías de desarrollo. A finales de 2019, tan solo el 67% de todas las personas infectadas por VIH en el mundo tuvieron acceso al tratamiento (4). El tratamiento antirretroviral es la mejor opción para la supresión viral duradera y, por lo consiguiente, para la disminución de las tasas de morbilidad, mortalidad y transmisión. Sin embargo, los medicamentos actuales no erradican la infección por VIH-1 de las células del organismo por lo que es necesario mantener el tratamiento de por vida.

Actualmente la mayoría de los pacientes infectados por VIH en los países desarrollados (90%) se encuentran bajo tratamiento antirretroviral combinado (TARc) supresor. La introducción y eficacia de estos tratamientos en 1996, ha dado lugar a una disminución considerable de las causas de mortalidad debidas a SIDA (47) y en estos momentos, la mayoría de las causas de muerte en sujetos infectados por VIH-1, que se encuentran bajo TARc supresor, se deben a un conjunto de patologías heterogéneas denominadas eventos no definitorios de SIDA (ENOS) (Figura 3). El ENOS principal es la enfermedad hepática terminal, aunque en los últimos años gracias a la aparición de los tratamientos antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C (VHC) su incidencia en la población coinfectada VIH/VHC ha disminuido de forma notable. Otras patologías consideradas ENOS son la enfermedad cardiovascular, las infecciones bacterianas y diversos tipos de cáncer; enfermedades que también se diagnostican en la población general de avanzada edad no infectada por VIH-1. En realidad, se ha observado que individuos infectados por este virus podrían mostrar un envejecimiento del sistema inmune prematuro que junto con otras coinfecciones y un tratamiento antirretroviral durante mucho tiempo explicaría la menor

esperanza de vida que se ha observado en estos pacientes en comparación con la población general (48,49). Los mecanismos inmunopatogénicos involucrados en la evolución de ENOS no son muy conocidos hasta la fecha, aunque se ha observado que en estos sujetos existe un estado inflamatorio crónico de bajo grado a causa de una activación continua del sistema inmune innato, que los tratamientos antirretrovirales no son capaces de normalizar (50).

A pesar de que los pacientes bajo tratamiento antirretroviral no consiguen equiparar el estado de su sistema inmunológico con el de sujetos no infectados, en ausencia de tratamiento, la infección por VIH-1 produce una depleción masiva de linfocitos T-CD4 y un desgaste de los componentes del sistema inmune que termina por desencadenar la fase SIDA y, tras ello, la muerte del individuo. Los parámetros utilizados para tomar decisiones sobre el inicio y modificación de la terapia antirretroviral, así como para estudiar su eficacia son: la situación clínica del paciente (presencia o ausencia de infecciones oportunistas), el recuento linfocitario y la carga viral.



**Figura 3. Evolución figurativa de las causas de muerte asociadas al VIH a lo largo de la historia del tratamiento antirretroviral. (Elaboración propia)**

### 2.1.3.1. Tipos de tratamientos

Hasta la fecha los antirretrovirales disponibles están basados en un mecanismo de acción que inhibe uno de los cuatro pasos en la replicación viral:

- Inhibiendo la fusión entre la membrana del virus y la de la célula que infecta, mediante la unión a la glicoproteína viral gp41 o al correceptor CCR5, impidiendo de esta forma su entrada a las células.
- Bloqueando la enzima transcriptasa inversa, que el VIH emplea para transformar su material genético de RNA en ADN. Los fármacos que inhiben este paso son los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN).
- Bloqueando la enzima proteasa (IP), que el virus utiliza para cortar las proteínas producidas por genes estructurales durante la generación de nuevas partículas virales infecciosas maduras.
- Bloqueando la enzima integrasa, que el VIH emplea para integrarse en las células del organismo. Este medicamento es el que ha sido aprobado de manera más reciente.

En 1987, se aprobó el uso clínico de zidovudina (ZDV) como tratamiento contra el VIH. A este fármaco le siguieron otros ITIAN en forma de monoterapia y, años más tarde, fueron empleados en combinaciones dobles; pero todos ellos fracasaron debido al rápido desarrollo de mutaciones de resistencia a estos antirretrovirales. En 1996, se produjo la adición de un IP a una pareja de ITIAN, que logró suprimir de forma duradera y eficaz la replicación del virus, pero la administración de estos fármacos producía efectos secundarios en los pacientes debido a su alta toxicidad. Este período temprano, que duró hasta 1999, se caracterizó por la utilización de combinaciones tóxicas y complejas de inhibidores de nucleósidos y de proteasa sin “*boosting*”. A esta combinación de fármacos y a la que se formó después compuesta por dos ITIAN y un ITINN se les denominó “tratamiento antirretroviral de gran actividad” (TARGA), que desde 2008 se conoce como TARc supresor (51), este tipo de terapia prácticamente no produce efectos tóxicos en el organismo de los pacientes infectados y la tasa de aparición de resistencias es baja. Las razones principales del fracaso del tratamiento son: la aparición de resistencia a los medicamentos, la falta de adherencia por parte de los pacientes, los efectos secundarios del fármaco o las interacciones fármaco-fármaco, las cuales pueden conducir a concentraciones de fármaco

subóptimas, que va a dar como resultado un repunte viral. Se ha descrito resistencia viral a todos los fármacos antirretrovirales, lo cual plantea un grave problema de salud pública (52). Los subtipos de VIH-1 se diferencian por la secuencia de mutaciones que conducen a la resistencia a los antirretrovirales, algunos polimorfismos naturales podrían modular la resistencia (53). El VIH-1 farmacorresistente es transmisible y puede detectarse hasta en un 20% de las personas recién infectadas, “naive”, en países desarrollados, donde se puede acceder con facilidad al tratamiento (54). La prevalencia de la farmacorresistencia en la población no tratada es baja en las zonas con escaso acceso al tratamiento (55).

Sin embargo, diversos estudios han demostrado que combinaciones de los tratamientos que se emplean en la actualidad, si se administran adecuadamente, pueden mantener suprimida la replicación viral de forma indefinida, reduciendo la probabilidad de que se desarrollen mutaciones de resistencia frente a ellos. La supervivencia acumulada lograda por el TARc supresor es muy superior a la de otras terapias actuales (56,57).

#### 2.1.4. Tipos de pacientes infectados por VIH

No todos los pacientes infectados por VIH-1 progresan de igual manera durante la infección, ni responden de la misma forma a nivel inmunitario ante la presencia del virus. En España, la Red de Investigación en SIDA del Instituto de Salud Carlos III ha caracterizado y dividido a los sujetos infectados en diferentes grupos clínicos:

- Pacientes adultos infectados por VIH (CoRIS)

Engloba el conjunto de pacientes adultos (> 18 años) con infección por VIH-1 confirmada que forma un grupo clínico abierto, prospectivo, y multicéntrico, sin tratamiento antirretroviral previo “*naïves*” al inicio del estudio, que son reclutados en Unidades de Atención del VIH de centros públicos (58).

- Pacientes con Infección Reciente o en Fase Aguda (PHI-RIS)

Cohorte prospectiva de seguimiento de individuos con infección aguda y/o reciente del VIH-1 que inician el tratamiento antirretroviral de forma temprana tras la infección. Este grupo clínico se creó para disponer de una plataforma de personas candidatas a participar en ensayos clínicos de vacuna terapéutica y estrategias de erradicación de la infección debido al inicio temprano del tratamiento tras la infección y, a su vez, disponer de muestras biológicas procedentes de estos pacientes de forma prospectiva desde el inicio de la terapia antirretroviral para analizar, desde los momentos iniciales de la transmisión del virus, la respuesta inmunológica, el establecimiento del reservorio viral y los cambios que se pueden producir a nivel de la microbiota intestinal (59).

- Niños y adolescentes infectados por transmisión vertical (CoRISpe)

Cohorte nacional española de niños y adolescentes infectados por VIH, principalmente por transmisión vertical (de madre a hijo durante el parto, de forma perinatal) que agrupa a los pacientes bajo seguimiento en unidades pediátricas. Los adolescentes con infección perinatal por VIH muestran distintas características sociales, psicológicas, clínicas, inmunológicas, neurológicas y virológicas que los pacientes infectados mediante otras vías (60).

- Pacientes Controladores de VIH



Fracción de individuos infectados que representa el ~1% de los infectados por VIH-1 que poseen la extraordinaria capacidad de mantener de forma espontánea niveles bajos “controladores virémicos” o indetectables de carga viral plasmática “controladores de élite” (CE) durante largos periodos de tiempo en ausencia de TARc. En conjunto se denominan “controladores del VIH” (61), por lo que han sido propuestos como modelo de cura funcional, como veremos más adelante en este trabajo.

- Pacientes rápidos progresores

Sujetos infectados por VIH-1 que alcanzan unos niveles de linfocitos T-CD4 <350 células/μL (valores estándar linfocitos T-CD4 [500-1500 células/μL]) o que en menos de 3 años desde la fecha documentada de seroconversión (y más allá de los primeros 3 meses) progresan a fase de SIDA, con un periodo entre la última prueba negativa y la primera positiva de menos de 2 años, en ausencia de TARc (62).

- Pacientes no progresores a largo plazo (LTNP- RIS)

Grupo de sujetos que son capaces de controlar la infección por VIH. Estos pacientes mantienen unos valores altos de linfocitos T CD4 (>500 células/μL) y unos valores bajos de carga viral en sangre (<10.000 copias/ml), durante más de 10 años, en ausencia de tratamiento antirretroviral (62,63) por lo que son considerados también controladores virémicos del VIH.

- Pacientes escasos repobladores

Individuos infectados por VIH-1 que no recuperan los niveles de linfocitos T-CD4 aunque el TARc consigue alcanzar completamente y de forma persistente un nivel de carga viral por debajo del límite de detección de la técnica (64). Se han utilizado diferentes criterios para clasificar a estos sujetos que experimentan una respuesta anómala al TARc, como la ganancia absoluta de linfocitos T-CD4 durante un periodo variable de tiempo bajo TARc, o el aumento de linfocitos T-CD4 por encima de un determinado umbral.

- Pacientes Controladores post-tratamiento (CPT)

Grupo de sujetos infectados que recibió tratamiento con antirretrovirales durante la fase de primo infección del virus. Se mantuvo la administración de dichos fármacos durante al menos 3 años y entonces se les retiró, como veremos más adelante en este trabajo. A

pesar de una débil respuesta de los linfocitos T- CD8, los niveles de carga viral permanecen indetectables en ellos (65).

Caracterizar a los pacientes y dividirlos en grupos clínicos ha ayudado a conocer más la interacción virus- huésped a nivel del sistema inmune. De esta forma, se puede describir el cuadro clínico actual del VIH, así como estudiar la progresión y mortalidad de la enfermedad y sus determinantes principales (incluyendo los factores vinculados al virus y al huésped). Además de los patrones de tratamiento y la respuesta a los antirretrovirales usados en la actualidad.

## 2.2. Aspectos bioéticos VIH

### 2.2.1. Origen Bioética

El término bioética etimológicamente significa “*ética de lo vivo*”. Una buena definición de este término es: “la filosofía moral de la investigación y de la práctica biomédica. Se refiere a cómo interrelaciona la actividad libre del hombre con las ciencias de la vida” (66).

En 1970, el investigador oncológico Van Renselaer Potter introdujo, por primera vez, el término “*bioética*” en un artículo que se titulaba: “*Bioethics, the science of survival*”, tras el cual publicó un libro con el mismo neologismo, al que llamó “*Bioethics: Bridge to the Future*” (5). Para el autor este nuevo concepto reflejaba la necesidad de crear un puente entre los hechos biológicos y los valores éticos. Posteriormente, en 1988, en su obra: *Global bioethics. Building on the Leopold legacy* va a reivindicar un enfoque global para esta nueva disciplina, combinando el conocimiento científico y filosófico sin quedarse en una ética aplicada (6).

En esta época también surgieron las primeras instituciones dedicadas al estudio de la problemática ética en el mundo de la investigación y las ciencias médicas, como el Hastings Center (Institute of Society, Ethics and the Life Sciences) en EE. UU, considerado la primera piedra institucional de la disciplina bioética. Esta organización se ganó un lugar privilegiado entre los movimientos de formación humanística y ética de las facultades de medicina americanas, donde desde 1967 en la Pennsylvania State University funcionaba el primer departamento de ciencias humanísticas para la medicina. En 1971, se publicó el primer número del *Hastings Center Report*, definido como un instrumento primario en la bioética (6). También se ha de destacar el papel del Kennedy Institute, creado en el seno de la Universidad jesuita de Georgetown, en Washington D. C, donde la bioética se constituyó como disciplina gracias al fisiólogo de la embriología humana, André Hellegers, y con la importante ayuda de la familia Kennedy. El instituto estaba integrado por tres centros: Center for Bioethics, Center for Population Research y Laboratories for Reproductive Biology. Todos ellos compartían el objetivo común de promover la calidad de vida (67).

La suma de estos eventos conllevó a una mayor difusión de esta nueva disciplina dentro de la comunidad científica y clínica en un momento en el que se aunaron debates teológicos, filosóficos, transformaciones de los sistemas sanitarios, la investigación científica y la práctica clínica; así como novedades en el campo del derecho en torno a una nueva forma

de gestionar la vida y la muerte de las personas, del cuerpo y la sexualidad (68). Esta novedosa forma de “autogestión” de la vida de los sujetos determinaría el interés que existe actualmente en torno a la autonomía en las decisiones morales, el respeto a la intimidad y la privacidad del paciente; así como la consolidación de la pluralidad como valor positivo, lo que lleva a considerar algunos deberes hasta hace poco exigibles para todos como recomendaciones no imponibles, alentado de esta forma la responsabilidad individual y la búsqueda de unos mínimos exigibles a todos.

La bioética nace en un momento histórico y social determinado por los primeros avances que transformarán las ciencias médicas, desbordando las reflexiones tradicionales de la ética, que evolucionan y se adaptan a las nuevas circunstancias. Las ciencias médicas han de abrirse a las orientaciones estudiadas por las ciencias jurídicas y ambas han de actuar sin perder la base de una reflexión filosófica. En la rama de ciencias de la vida es preciso considerar la importancia de los ordenamientos legales, tanto a nivel nacional como internacional, para orientar las actividades éticas de las personas y defender la vida, así como una mejora de calidad de esta.

En 1979, tras la publicación del Informe Belmont en EE. UU, los bioeticistas Tom Beauchamp y James Franklin Childress, principales representantes de la bioética principalista, definieron los cuatro principios sobre los que se sustenta esta disciplina, ayudando de esta forma a su expansión con una mayor aceptación: Autonomía, Beneficencia, No Maleficencia y Justicia (69).

Esta disciplina en nuestro país ha sido desarrollada ampliamente por el bioeticista Diego Gracia, este la fundamenta en torno a elementos de “circularidad hermenéutica” y de distinción de niveles, articulando en estos los principios de la bioética que se han convertido en la base de la investigación y práctica clínica: en el nivel 1 (el de los mínimos o el de los deberes perfectos) los principios de No-maleficencia y de Justicia, exigidos por el Derecho; mientras que en el nivel 2 (el de los máximos o el de los deberes imperfectos) se sitúan los principios de Beneficencia y de Autonomía, que se mueven en el ámbito personal y privado y no podrían exigirse judicialmente (70).

#### 2.2.1.1. Nivel 1: Ética de mínimos

Constituye el código deontológico de la ética. Cualquier ser humano tiene que aceptar y respetar un conjunto mínimo de reglas y valores compartidos en una sociedad pluralista, los cuales pueden establecerse mediante dos vías: por la imposición o la fuerza, y mediante la búsqueda de consensos racionales entre todos o la mayoría de los ciudadanos. Esto supone que cada uno, partiendo de sus propios sistemas de valores, ha de buscar el establecimiento de un conjunto de valores universales derivadas de lo que se entiende por justo que dirijan la vida social de una comunidad. Estos toman las formas de usos, costumbres y normas jurídicas, las cuales definen las actividades de obligado cumplimiento para cada uno de los miembros de la sociedad. El Estado debe garantizar que se cumplan, llegando a utilizar la fuerza si fuera necesario. A partir de estos mínimos, cada ser humano puede tener plena libertad para buscar la felicidad.

Los principales ejes axiológicos que debe cubrir la ética mínima son: la protección de la integridad física, psíquica y espiritual de los individuos (principio de No Maleficencia) y la protección de la integridad interpersonal y social, evitando la discriminación, la marginación o la segregación de unos individuos por otros en la convivencia dentro de una comunidad por motivos de raza, sexo o religión (principio de Justicia) (71,72).

##### ■ Principio de No Maleficencia:

Es uno de los cuatro principios de la bioética, que recoge la consigna clásica de la ética médica, ya contenida en el *Juramento hipocrático* y es también la trasposición contemporánea del principio del derecho romano sobre la finalidad de la justicia *alterum non laedere*: “obliga a no hacer daño intencionadamente” por acción como por omisión. Se encuentra articulado dentro de la ética de mínimos, obliga a no hacer nada que pueda ser perjudicial para el paciente o en el que el balance daños/beneficios no sea adecuado. Su contenido viene definido en buena medida por los criterios de indicación, de no indicación y de contraindicación, lo cual permite comprender que el contenido de este principio haya que definirlo en cada momento, de acuerdo con los avances tecnológicos y de las ciencias médicas (69)(71).

##### ■ Principio de Justicia:

Es uno de los principios de la bioética, considerado, al igual que el anterior, dentro de la ética de mínimos. Aunque estaba presente en la tradición ética clásica, aparece como relativamente nuevo para la ética médica. Afecta a la dimensión colectiva de las profesiones sanitarias. El término “justicia” engloba diferentes categorías: conmutativa, distributiva, legal y social. La bioética suele utilizar el concepto de justicia social, que engloba las prestaciones de asistencia sanitaria que deben satisfacer las necesidades médicas de los ciudadanos. Estas deben ser prestadas por el Estado, permitiendo un acceso por igual para todos los individuos y la distribución de los recursos médicos escasos (69,71).

#### 2.2.1.2. Nivel 2: Ética de máximos

Considerada ética de bienes o de la felicidad. Es la concepción global acerca de lo que es bueno que puede defender cada individuo de una comunidad. Las personas aspiran a la perfección, es decir, a la felicidad, y en consecuencia al máximo, a lo óptimo. Sin embargo, ese óptimo no es el mismo para todos, sino que cada uno es autónomo para ordenar y conducir su vida de acuerdo con los valores religiosos, morales, culturales, políticos, económicos, etc. que cada uno acepte como propio, teniendo libertad para gestionarlos de forma individual, buscando su propio beneficio, es decir, su felicidad. Esta ética de máximos puede ser requerida tanto por los individuos como por las sociedades culturales donde conviven, dentro de un contexto interpersonal. De ahí que este nivel se encuentre regido por los principios bioéticos de Autonomía y Beneficencia (71,72).

##### ▪ Principio de Autonomía:

Es uno de los cuatro principios de la bioética, articulado dentro de la ética de máximos. Se trata de un término introducido por Kant en el campo de la ética. Anteriormente este concepto tenía un sentido exclusivamente político. Etimológicamente hace referencia a la capacidad de auto-legislación del ser humano. Aunque este término alberga diversos sentidos, lo esencial para la autonomía es la regulación personal de uno mismo, libre, sin interferencias externas que le pretendan controlar, y sin limitaciones personales que impidan hacer una elección. En bioética este término tiene un sentido más concreto, identificándose con la capacidad de tomar decisiones y de gestionar el propio cuerpo, y por consiguiente, la vida y la muerte de los seres humanos. De la aplicación de este principio deriva el nacimiento del consentimiento informado como exigencia indispensable para

respetar la voluntad del paciente, que ya había sido reconocido en el Código de Núremberg de 1948 y en la Declaración de Helsinki de 1964 (69,71).

■ Principio de Beneficencia:

Es uno de los principios de la bioética, considerado al igual que el anterior, dentro de la ética de máximos. Se entiende como la cara opuesta de la No Maleficencia. Se refiere a la obligación moral de actuar en beneficio de otros, de no hacer el mal. En general, el principio de no hacer el mal prima sobre el de hacer el bien. En las ciencias médicas, este principio se considera una verdadera obligación, debido a que no puede hacerse el mal a otra persona, aunque ella nos lo solicite, pero también que no se le puede hacer el bien en contra de su voluntad. A su vez, debe distinguirse debe diferenciarse del concepto de beneficencia entendido como benevolencia o actitud compasiva ante las carencias de los demás (69,71).

El desarrollo de esta disciplina a lo largo de las últimas décadas es innegable, pero no se puede pensar que el progreso científico y tecnológico es lo que ha dado lugar al debate sobre la moralidad de la acción de un ser humano sobre la naturaleza. La ciencia es moralmente neutra, pero el problema surge cuando la naturaleza se interpreta sin finalidad, creyendo que el hombre puede y debe disponer de ella libremente, lo que lleva a la destrucción de esta y eso conduce a un grave peligro para la vida del hombre y para las futuras generaciones (73).

Aunque la conciencia de cada persona es insustituible, los investigadores y médicos han de unificar sus criterios para no generar un caos contraindicándose entre ellos, para ello se han creado unos códigos bioéticos basados en los principios explicados anteriormente; así como organismos internacionales y nacionales que deben velar por la actuación más segura siempre, entendiendo por seguro lo que no se opone a la dignidad del paciente ni de la comunidad médica.

### 2.2.2. Principios de la bioética: análisis en personas infectadas por el VIH

¿Por qué se plantea el dilema bioético en torno al VIH? Porque la reflexión moral y el VIH van ligados. Este virus genera sufrimiento y este último se convierte en un imperativo moral. Se debe conciliar la reflexión sobre los fines y sobre los medios que se emplean para la búsqueda de la cura de esta infección (74). El VIH supuso un gran impacto en el mundo actual, al igual que está ocurriendo durante este año con el SARS-CoV-2 y la patología que éste produce, el desconocimiento de la enfermedad implicó la vuelta a la concepción premoderna del ámbito médico. Surgieron elementos de salud pública que solo aparecen en situaciones de epidemia o pandemia, en las que no siempre las sociedades sacan lo mejor de sí mismas, principalmente por el desconocimiento y la incertidumbre que éste produce.

Detrás del VIH se hallan conflictos muy diversos: de valores, cuando surgió esta enfermedad era el reflejo de actos sexuales y conductas rechazadas por gran parte de la sociedad, lo que se conoce como actos privados con consecuencias públicas. Se consideraban culpables a “colectivos de riesgo”, lo que les conllevaba a estar apartados de la sociedad creando un falso sentimiento de seguridad entre la población no incluida en ellos; de derechos, cuando comienza una lucha entre la libertad individual versus la salud pública que se plasma en el principio ético de confidencialidad; pero también, económicos y corporativos, que se reflejaban en discrepancias motivadas en la búsqueda contrarreloj del agente causante de la infección o del tratamiento para paliarlo, al que no siempre pueden acceder todos los individuos infectados a nivel global.

La infección por VIH se ha denominado desde su aparición “enfermedad moral” (75), porque está determinada por una conducta, una manera de comportarse. Muchas enfermedades de transmisión sexual son catalogadas como infecciones morales, que acaban siendo tratadas como vergonzantes dentro de la sociedad, y esto termina generando muchas veces una dinámica de búsqueda de culpables, por encima de una búsqueda de soluciones, que acaba en una exclusión social de los individuos infectados. Por lo tanto, VIH y exclusión mantienen una relación bidireccional, que se hace notoria sobre todo en las zonas donde existe una falta de recursos económicos, sanitarios y educativos.

Es por ello que países como España, ha desarrollado a lo largo de los años acciones por parte del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, como el “Pacto Social por la No Discriminación y la Igualdad de Trato Asociada al VIH”(76), que fue uno de los objetivos



prioritarios del Plan Estratégico de Prevención y Control del VIH y otras Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), incluido en el Plan de Acción 2018, cumpliendo de esta forma, a su vez, con los compromisos internacionales de ONUSIDA de cero discriminación. La finalidad de este pacto era reducir el estigma y la discriminación que sufren las personas infectadas por VIH-1, garantizando de esta forma sus derechos humanos. Esta exclusión sigue existiendo, aunque la legislación española garantiza la protección de los derechos de las personas enfermas de VIH-1, a través de la Constitución en diversos artículos (art) como: *art. 1.1, art. 9.2, art. 10, art. 14, art. 43 y art. 53* (77); de sentencias emitidas por el Tribunal Constitucional como la *Sentencia 62/2008, de 26 de mayo* (78), por la que ha reconocido que la enfermedad puede “en determinadas circunstancias, constituir un factor de discriminación análogo a lo recogido en el art. 14 de la Constitución”; y de la normativa existente en el ámbito sanitario y social en España como la Ley General de Sanidad 14/1986 (79), de 25 de abril, que reconoce el derecho al respeto de la personalidad, la dignidad humana y la intimidad, así como el derecho a la información sobre los servicios sanitarios a los que el ciudadano pueda acceder, en sus art. 9 y art. 10; Ley 41/2002, de 14 de noviembre (80), reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información clínica; Ley General de Salud Pública 33/2011, de 4 de octubre (81), que reconoce el derecho fundamental de la intimidad, el honor y a la propia imagen de todos y cada uno de los ciudadanos, en sus art. 6.1, art. 6.3 y art. 7; y, de forma más reciente a través del Real Decreto-ley 7/2018, de 27 de julio (82), sobre el acceso universal al Sistema Nacional de Salud.

En esta enfermedad se establece una dinámica entre la comunidad científica, el paciente y la sociedad. Aplicando los principios sobre los que se asienta la bioética, expuestos anteriormente, el médico se rige por el principio de la beneficencia, el enfermo por el principio bioético de autonomía y la sociedad por el principio de justicia. A su vez, la comunidad científica en la búsqueda de tratamientos de los pacientes se enfrenta a problemas y dilemas éticos de gran importancia relacionados con los ensayos clínicos y terapéuticos (83).

Por lo tanto, existe una clara relación entre la bioética y el VIH, donde interactúan los principios éticos con la atención a las personas infectadas por el virus desde el punto de vista científico y social.

■ Principio de No Maleficencia:

Como se ha señalado anteriormente, este principio hace referencia a la obligación de no producir daño al paciente. Este es un tema muy actual en la atención al paciente infectado por VIH porque se plantean temas como la eutanasia, ya que actualmente los recursos médicos no van dirigidos solo a la vida, sino también a la calidad con la que se vive ésta y la voluntad expresada por los pacientes mediante consentimiento informado y ejerciendo el principio de autonomía en sus decisiones. Plantea el respeto a la voluntad expresada en los testamentos vitales, diferencia entre “matar” y “dejar morir” y la aplicación de terapias experimentales o extraordinarias (84).

■ Principio de Justicia:

Este principio bioético se refiere a la colectividad, al orden social y a la estructura moral que condiciona la vida de los individuos de una comunidad. No se puede permitir la exclusión y discriminación de personas por razones sociales, raciales, religiosas o por padecer alguna enfermedad; sin embargo, las personas infectadas por VIH sufren un riesgo real de discriminación. Por este motivo, es indispensable que exista un respeto a la confidencialidad y privacidad de los sujetos infectados (85).

■ Principio de Autonomía:

Este principio moral contempla el respeto a la voluntad de los pacientes sobre las decisiones clínicas en las que están implicados, garantizando el respeto a la dignidad de estos. Para ello es necesario que estén bien informados y que sean capaces de tomar decisiones desde el punto de vista psicológico, mediante el consentimiento informado. En pacientes con sospecha de infección por VIH se debe realizar un test serológico que detecte tanto el anticuerpo como el antígeno de este virus, pero esta prueba solo se puede realizar con el consentimiento previo del paciente, excepto en situaciones en las que exista una limitación de su conciencia y que la información del resultado sea relevante para las medidas clínicas que deben practicarse, que se podrán realizar sin la voluntad manifestada previamente por el sujeto (86).

■ Principio de Beneficencia:

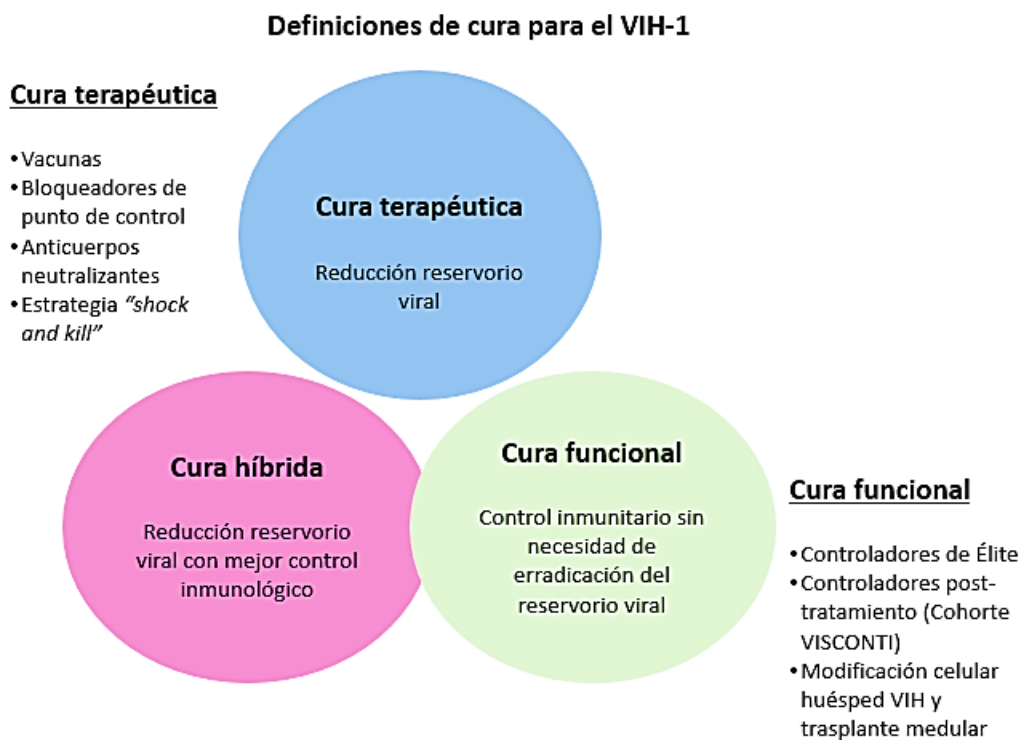
Este principio plantea que se deben usar los recursos disponibles para buscar el bien del paciente y la protección de sus derechos. En ocasiones, aparece un dilema ético cuando el

bien visto por el paciente no es el mismo que el del equipo médico, cuando entran en conflicto los derechos individuales versus la salud pública. Se debe evaluar el balance riesgo-coste-beneficio en las acciones terapéuticas y si el efecto de esa intervención proporciona un resultado satisfactorio para el paciente infectado (87).

El sentido de la vida puede transformarse según las experiencias vitales de cada individuo, pero debe tener siempre una proyección hacia el prójimo y aportar beneficios a la sociedad. El paciente infectado por VIH debe ser asistido en su vida y su muerte, como cualquier otro individuo, sin ser excluido por la enfermedad que padece, procurándole la posibilidad de vivir y morir con dignidad, sin sufrimiento. Aunque es cierto que se ha avanzado mucho en el terreno de esta enfermedad en el ámbito de la investigación, en el de la clínica y en el de la política sanitaria a nivel tanto internacional como nacional en las últimas décadas; el siglo XXI nos sigue deparando grandes retos alrededor de esta infección tanto a nivel clínico como bioético, sobre todo ante el avance del mundo científico en el que cada vez se emplean más las nuevas tecnologías ligadas a los seres humanos. Hace falta que profesionales de la salud, ciudadanos y políticos, cada uno en el orden de su responsabilidad individual y colectiva, sean capaces de afrontar el reto moral que plantea el VIH, y que este virus no sea solo un testigo de la bioética sino también una oportunidad de hacer de la necesidad, virtud. La reflexión ética no es la solución para salir del laberinto que los científicos llevan años intentando descifrar, pero sí que ayuda a la hora de encontrar un camino de salida beneficioso para todos.

### 3. CONTEXTUALIZACIÓN

La búsqueda de la cura de la infección por VIH-1 puede seguir distintas estrategias divididas en dos categorías: la cura terapéutica o erradicación, que está centrada en la eliminación del reservorio viral mediante el uso preventivo de vacunas que combinan el uso de anticuerpos neutralizantes y diversas estrategias como el “shock and kill” o edición génica del correceptor CCR5 destinadas a la eliminación del reservorio; y en la cura funcional, que está basada en un control inmunitario sin necesidad de una erradicación del reservorio viral, como veremos más adelante. Sin embargo, algunos científicos abogan por una cura híbrida de las dos anteriormente nombradas, en la que se produciría una reducción del reservorio viral con mejor control inmunológico (Figura 4).



**Figura 4. Definiciones de cura para el VIH-1 con ejemplos específicos. (Elaboración propia)**

*Una cura terapéutica es la que está centrada en la reducción del reservorio viral mediante el uso de vacunas, la experimentación con bloqueadores de punto de control y anticuerpos*

*neutralizantes. En la búsqueda de la cura funcional los principales modelos de estudio son los pacientes VIH por los controladores de élite y los controladores post-tratamiento (Cohorte VISCONTI). Además, la modificación celular o trasplante de médula a partir de un donante homocigótico/heterocigótico con mutaciones específicas para el correceptor CCR5 también busca un control indefinido del virus sin necesidad de erradicación del reservorio viral. La cura híbrida podría lograrse mediante la reducción del tamaño y diversidad del reservorio viral, combinada con un control inmunológico del VIH-1.*

### 3.1. Cura terapéutica

En la supresión de la replicación del VIH, la respuesta antiviral de las células linfocitarias T y B juega un papel principal durante la infección crónica. En un sujeto infectado por VIH-1 rara vez se controla la infección únicamente mediante la respuesta inmune del organismo y la mayoría de los pacientes necesitan TARc de por vida. Sin embargo, este tipo de terapia a pesar de conseguir controlar el avance de la infección y evolución viral no consigue erradicar el reservorio viral de este patógeno en los sujetos infectados. Esto unido al costo de los fármacos, la adherencia obligatoria de por vida a la medicación, los efectos secundarios y el riesgo a desarrollar resistencias siguen siendo problemas a nivel clínico y social (88). La demanda de tratamiento sigue aumentando a pesar de haber disminuido el número de nuevas infecciones a nivel mundial, destacando que el número de nuevas infecciones sigue siendo superior al número de pacientes bajo tratamiento (89) por razones económicas, culturales, sociales y políticas, que dificultan implementar un tratamiento contra esta infección en todos los países. Debido a ello, la comunidad científica durante los últimos años se ha centrado en el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas que incluyen desde las vacunas convencionales hasta el uso de bloqueadores de punto de control como los anticuerpos anti-PD1 o anti-CTL4, el descubrimiento de anticuerpos neutralizantes y estrategias de reactivación de latencia con posterior eliminación de las células infectadas (shock and kill) que puedan disminuir o eliminar esta carga viral residual persistente y, de esta forma, reducir la necesidad de TARc indefinidamente.

A pesar de todos estos esfuerzos científicos y económicos, hasta la fecha no existen intervenciones terapéuticas que proporcionen una supresión duradera de la replicación viral en los sujetos infectados, como se mostrará a continuación.

### 3.1.1. Vacunas terapéuticas

El objetivo que se persigue al desarrollar una vacuna terapéutica está basado en una exposición planificada a los antígenos virales, en la que el sistema inmune del sujeto infectado por VIH-1 sea capaz de inducir o aumentar la respuesta inmunitaria contra la infección (90). La mayoría de las investigaciones que se realizan en este campo, abogan hacia el desarrollo de una vacuna preventiva que, como algunos científicos opinan, podría ser empleada junto con una terapia de TARc intensificada con la finalidad de purgar el reservorio del virus en los pacientes infectados (91).

La mayoría de las vacunas estudiadas hasta el momento se han empleado en la fase de prevención de la enfermedad. En un primer momento se utilizó para su desarrollo el virus inactivado completo (REMUNE) o la glicoproteína específica del virus, gp120, que en un primer momento prometían ser útiles, pero después proporcionaron una respuesta frente al VIH-1 muy limitada al no tener un impacto determinante sobre los niveles de carga viral (92,93). Las últimas investigaciones se han basado en el uso de vectores más vanguardistas como el ADN, virus recombinantes o células dendríticas en un número reducido de sujetos infectados por el virus (94–96).

A pesar de estos débiles resultados que han impedido un mayor desarrollo, se ha propuesto la vacunación en el comienzo del curso de la infección para reducir el establecimiento del reservorio viral y promover de esta forma la erradicación del virus, de manera análoga a la justificación para el inicio temprano de tratamiento antirretroviral. Pese al optimismo inicial sobre los enfoques inmunológicos para prevenir y tratar el VIH-1, en los últimos 20 años, se han evaluado casi cincuenta ensayos de vacunas contra el VIH de seguridad, inmunogenicidad y alguna eficacia terapéutica, en la infección por VIH aguda, temprana y crónica, y todos han presentado un éxito mínimo al no poder demostrar una eficacia duradera e intensa en términos de control de la carga viral (90,97).

### 3.1.2. Bloqueadores de punto de control

El éxito del uso de terapias dirigidas a puntos de control del sistema inmune, también denominados inmunocheckpoints, en el tratamiento de pacientes enfermos de cáncer en los últimos años ha impulsado la investigación de este campo frente a otras patologías de carácter crónico, como el tema que nos ocupa en este trabajo. La exposición persistente al antígeno del virus durante la infección crónica produce un agotamiento de las células linfocitarias T, lo que conduce a una disfunción de la respuesta inmune que se caracteriza por una mayor expresión de receptores inhibidores como PD-1 y CTL-4; así como por una pérdida progresiva de las funciones efectoras del sistema inmune, lo que va a impedir luchar contra la enfermedad de una manera efectiva (98,99). Aunque por ahora no se dispone de muchos datos clínicos acerca de este tipo de terapia, los primeros resultados sugieren que el bloqueo de proteínas inmunocheckpoints como PD-1 y CTL-4 en las células del organismo puede ser beneficioso en el tratamiento de la infección crónica producida por el VIH.

### 3.1.3. Anticuerpos neutralizantes

Los anticuerpos son agentes naturales creados por el sistema inmune del organismo que presentan una doble funcionalidad. Poseen unos dominios variables cuya función es dirigirse a un epítipo específico de cualquier agente que se detecte como extraño por parte del sistema inmune. También presentan unos dominios constantes, los cuales presentan una actividad efectora, que se acoplan a los receptores Fc del huésped (100). Las terapias basadas en anticuerpos se han convertido en herramientas clínicas indispensables en el tratamiento actual de trastornos e infecciones crónicas, es lo que se conoce como inmunoterapias, cada vez más desarrolladas en patologías como el cáncer. La utilización de anticuerpos monoclonales abre una vía de investigación en la lucha contra el VIH de alta especificidad que involucra de manera directa a la respuesta producida por el sistema inmune del sujeto infectado para ayudar a combatir la enfermedad (101).

El análisis de este tipo de anticuerpos conocidos como anticuerpos neutralizantes, permite conocer la capacidad que poseen de inhibir un número amplio de subtipos VIH-1. Hasta la fecha, el uso de este tipo de terapia se limita a los ensayos clínicos en fase 1 con un número reducido de anticuerpos neutralizantes. Futuros estudios pondrán de manifiesto su potencial clínico como inmunoterapia para la prevención, terapia de mantenimiento y la remisión o cura prolongadas de la infección por VIH-1.

#### 3.1.4. Estrategia “*shock and kill*”

Como se ha comentado previamente en este trabajo, existe un gran obstáculo en la búsqueda de la cura funcional, que es la persistencia de linfocitos T CD4 infectados latentemente. Estos presentan ADN del virus integrado y, aunque transcripcionalmente está silenciado tiene capacidad de replicación (102,103); sin embargo, la poca o nula expresión de proteínas virales hace que estas células se escapen del reconocimiento inmunológico.

Los agentes biológicos que van “a despertar” la expresión virológica en células infectadas latentemente son los agentes de reversión de latencia (*latency reversing agents, LRA*) (104). Estos van a interferir con las vías de señalización que contribuyen a este estado y, de forma sinérgica a otras intervenciones terapéuticas (como las vacunas) podrían aumentar la función inmunitaria antiviral, desencadenando una citólisis o eliminación inmunomediada conocida como “*shock and kill*” (105), que permitiría reducir el tamaño del reservorio en pacientes infectados que están bajo TARc (106).

Hasta el momento, los ensayos clínicos realizados con LRA in vivo han demostrado que es posible la activación de la expresión de proteínas virales, pero el aclaramiento inmunitario de células reactivas es muy limitado o inexistente (107). Por ello, se están investigando nuevas estrategias inmunitarias que incluyen anticuerpos, vacunas, inmunoterapéuticos o nanopartículas que mejoran la actividad linfocitaria para destruir a las células reactivas tras la reversión de la latencia (108,109).



### 3.2. Cura funcional

Es innegable el esfuerzo científico y clínico que se está realizando para alcanzar la ansiada cura del VIH-1 desde hace varias décadas. Como se ha mostrado en el apartado anterior, la estrategia basada en la cura terapéutica, hasta el momento, sigue presentando más interrogantes que respuestas. Todavía se encuentra bastante lejos del objetivo marcado y no hay fecha prevista para lograrlo, a pesar del esfuerzo del mundo científico y de las grandes inversiones económicas que se realizan en países desarrollados. Sin embargo, la pregunta principal que debe responderse aquí es si el sistema inmunológico puede contener la replicación viral sin necesidad de estar bajo TARc; aunque solo sea por períodos limitados, y qué precio está dispuesta a pagar la sociedad para alcanzar ese beneficio futuro mediante la utilización de los sujetos infectados por VIH-1 actualmente. La comunidad científica trabaja para hacer progresar estrategias clínicas que puedan dar lugar a la cura de la infección, sin necesidad de estar bajo tratamiento antirretroviral de por vida o durante largos períodos de tiempo, intentando prevenir infecciones futuras y, en definitiva, buscando la eliminación del virus de las células de los pacientes infectados (91).

La cura funcional está basada en el control de la replicación del VIH-1 en las células del organismo del sujeto enfermo, manteniendo unos niveles de carga viral indetectables o muy bajos, sin estar bajo TARc (110). Esta estrategia puede alcanzarse de diferentes formas:

1. Reduciendo el tamaño del reservorio viral latente al estimular partes específicas de las células infectadas.
2. Disminuyendo el número de células diana para el virus mediante la utilización de terapias génicas.
3. Mejorando las respuestas del sistema inmune a través de la inmunoterapia.

Sin embargo, un problema importante que presenta este tipo de estrategia es que todavía no se conocen al completo los mecanismos inmunológicos responsables del control de la replicación viral, aunque parece que la etapa de la infección por VIH-1 en la que el paciente se encuentre puede llegar a determinar diferencias relevantes en dichos mecanismos (111).

El novedoso concepto de cura funcional está basado en la observación de pequeños grupos de pacientes infectados por VIH-1, como los CE, que son capaces de controlar la replicación del virus, manteniendo unos niveles de carga viral por debajo del límite de detección o a

niveles muy bajos (en este caso denominados controladores virémicos, CV), durante más de 25 años en ausencia de TARc y sin anomalías en los recuentos de células T-CD4, las más afectadas durante la infección como hemos señalado anteriormente en este trabajo (112); pero, ¿hasta qué punto controlan la carga viral de forma espontánea estos sujetos?, ¿nunca tienen ningún repunte viral durante la infección? y lo más importante, ¿hasta qué punto es ético no emplear TARc en ellos, sabiendo que actualmente es la mejor opción para disminuir los niveles de morbilidad?

Otro grupo de pacientes que contribuye al desarrollo de esta estrategia contra el VIH-1 es la cohorte VISCONTI, formada por sujetos conocidos como PTC, cuya viremia permanece controlada durante varios años después de la interrupción del TARc, el cual fue administrado desde el momento de la infección primaria por VIH-1 principalmente durante la etapa de infección aguda (65). Al igual que los CE, estos pacientes se exponen a sufrir repuntes virales tras el abandono del tratamiento pudiendo progresar en la infección y en la enfermedad. En la mayoría de los casos, aunque en un primer momento los pacientes infectados mantienen unos niveles bajos de carga viral tras suprimirles el TARc, estas ventajas disminuyen poco después de la interrupción. ¿Hasta qué punto interviene en este caso la autonomía del paciente? ¿Se cruzan los límites del principio de No Maleficencia de la bioética? Es indiscutible que el fin que se persigue en esta estrategia es bueno, pero, ¿roza la visión utilitarista?

Por último, otra estrategia que se está estudiando dentro de la cura funcional y que se va a tratar en este trabajo, está relacionada con la erradicación del reservorio viral, el trasplante alogénico de células madre a partir de un donante compatible y con la peculiaridad de presentar una doble delección (Delta32) para el gen del correceptor responsable de la infección CCR5, que hace resistente al donante frente a la infección por VIH (113). Hasta el momento solo se han realizado con “cierto éxito” dos intervenciones de este tipo en todo el mundo. Los individuos que se han sometido a este procedimiento además de estar infectados por VIH-1, presentaban también una neoplasia hematológica. A pesar de presentar una alta efectividad hasta el momento, se trata de un procedimiento invasivo, complejo y arriesgado al que no todos los pacientes infectados por el virus pueden acceder. Esta intervención está asociada con altas tasas de morbilidad y, por tanto, mortalidad. ¿Qué papel tienen los principios bioéticos en esta estrategia de curación?, ¿es un tipo de cura

fácilmente ampliable o abre más la brecha de la desigualdad en torno a la accesibilidad de tratamientos contra el VIH-1.

## 4. DISEÑO DE LA PROPUESTA

### 4.1. Controladores de Élite

#### 4.1.1. Caracterización de los pacientes Controladores de Élite

Los controladores de élite (CE) constituyen menos del 1% de la población infectada por VIH-1 (114). Forman un grupo de pacientes extremadamente raro, dentro de esta patología, que se caracteriza por dar positivo cuando se realiza una prueba serológica de anticuerpos contra el VIH-1 y presentar niveles de carga viral indetectable (<50 copias/ mL) en plasma por técnica PCR; así como un recuento más o menos estable del nº de linfocitos T-CD4+ (>500 células/mL) durante un curso prolongado de infección (> 10 años) en ausencia de tratamiento antirretroviral y de condiciones relacionadas con la enfermedad (115). Estos sujetos son considerados por muchos científicos el modelo “perfecto” de cura funcional. El estudio de los mecanismos de control virológico e inmunológico en estas personas puede proporcionar gran cantidad de información útil para el desarrollo de vacunas preventivas.

Hasta la fecha no se han determinado factores epidemiológicos asociados al control viral del VIH-1. Aunque no se ha demostrado que puedan influir parámetros como el sexo del paciente, ya que se pueden encontrar CE tanto del género masculino como femenino definidos, la mayoría de éstos pertenecen al género femenino. No se tiene constancia de que la raza, la ubicación geográfica o el subtipo viral tengan impacto sobre este fenómeno de control natural de la infección (116).

A nivel inmunológico, se ha observado que los CE presentan unos niveles de activación celular, en general, más altos que los presentados por sujetos infectados que se encuentran bajo tratamiento antirretroviral (117) lo que les puede hacer presentar una peor respuesta inmunológica y unos mayores niveles de inflamación a lo largo del tiempo. A pesar del control de la carga viral en niveles indetectables, se ha podido observar un gran número de alteraciones relacionadas con un estado de inflamación crónica en los CE en comparación con personas sanas no infectadas por VIH-1 o con sujetos infectados bajo TARc. Esto se ha visto, a la vez, asociado a un incremento de la tasa de morbilidad y mortalidad en este tipo de pacientes. Un ambiente inflamatorio donde hay una mayor proporción de citoquinas pro-inflamatorias circulantes contribuyen, a largo plazo, al control virológico de la infección, que deriva en una disfunción vascular en etapas tempranas causante de ENOS (118,119). Todo

ello apunta a que el control espontáneo del virus tiene un alto coste a nivel inmunológico en el paciente.

Los mecanismos por los que este tipo de pacientes controlan espontáneamente la replicación del virus en sus células no se han podido caracterizar completamente hasta la fecha, debido a que el control de la carga viral del VIH-1 es una propiedad multifactorial que se puede alcanzar a través de la combinación de factores virológicos, inmunológicos e intrínsecos del hospedador (factores genéticos y epigenéticos) (112). Esto hace de los CE un grupo heterogéneo desde el punto de vista clínico, en el que no todos los sujetos se comportan igual a lo largo de la enfermedad. De tal manera que en algunos de ellos se produce una pérdida del control viral así como una, progresión inmunológica, pudiendo llegar a desarrollarse ENOS o la fase terminal de SIDA si el recuento de linfocitos CD4 disminuye por debajo de las 200 células/mm<sup>3</sup> (120,121). Aproximadamente un 24% de los sujetos experimentan la pérdida del control espontáneo de la infección a lo largo del seguimiento, pero los mecanismos que responsables de este fenómeno no están bien caracterizados todavía (121). Conocer los mecanismos inmunológicos que conducen a esta pérdida del control podría ayudar a caracterizar mejor a este grupo de pacientes tan heterogéneo, así como predecir la pérdida de control y así poder anticipar una intervención terapéutica previa.

En realidad, estudios realizados más en profundidad sobre estos pacientes que pierden el control, han demostrado que en comparación con el grupo de pacientes que mantienen un control persistente de la infección, los primeros presentan mayores niveles de inflamación, mayor replicación viral en sus células y una menor respuesta del sistema inmune ante la infección (122,123).

#### 4.1.2. Dilemas éticos asociados a este modelo de cura funcional

El principal dilema ético que se plantea en torno a este grupo de pacientes, conocidos como el “prototipo” de cura funcional, es si deben o no recibir terapia antirretroviral, debido a que las guías médicas y las pautas internacionales recomiendan el inicio de tratamiento en todos los sujetos infectados por VIH-1; y de esta forma, contribuir a minimizar la propagación del virus por el organismo, la constitución de reservorios virales, daños tisulares, una activación excesiva del sistema inmune que puede dar lugar a una inflamación crónica y riesgo de transmisión (124). Algunas de estas guías clínicas dedican un capítulo a este tipo de pacientes, mientras que otras solo hacen referencia a ellos en el apéndice. En ellas se indica que el inicio de tratamiento en los CE puede ser postergado en el tiempo, y si se inicia, debe ser discutido con el paciente.

Este tema abre un gran debate en el mundo científico y ético, enfrentando la búsqueda de una mejora de la calidad de vida de estos sujetos al implementar el TARc y la pérdida de lo que, hasta la fecha, se considera el “modelo” de cura funcional de la infección y, por consiguiente, la investigación de los mecanismos que les permiten mantener dicho control. Además, el principio bioético de “Autonomía” (86) juega un papel muy importante en el estudio de esta cohorte, que se caracteriza por un seguimiento clínico exhaustivo de los pacientes y, en la que implementación de los tratamiento antirretrovirales causa tanta controversia. Algunos autores apuestan por estudiar caso por caso y no generalizar la implantación o abolición del tratamiento en estos sujetos, respetando de esta forma, por parte del clínico, el principio bioético de “Beneficencia” (87).

Al tratarse de un grupo de infectados tan heterogéneo, los resultados de los análisis clínicos realizados en ellos deben interpretarse con cautela y se debe tener en cuenta tanto la duración del control viral como el umbral de la técnica empleada para definir una “carga viral indetectable”. Son varias las situaciones clínicas que pueden finalmente dar lugar al inicio de tratamiento antirretroviral en estos pacientes. La primera es la pérdida de control virológico, que puede estar asociada a un mayor número de repuntes virales previos, a una mayor evolución o diversidad viral, o a una respuesta inefectiva inmunológica frente a la tasa basal de replicación célula a célula del paciente (125,126). La segunda es la progresión inmunológica (121,127). Esta situación conduce al paciente a una pérdida de control del sistema inmune, en la que se produce una disminución del recuento de células T CD4, sin

necesidad de estar asociada a una pérdida del control virológico. La tercera es la necesidad de minimizar el riesgo de transmisión del virus. Actualmente prevalece el concepto “U=U” (*Undetectable= Untransmissible*), y aunque se debe destacar que nunca se ha demostrado la transmisión del VIH-1 por parte de un CE, un estudio realizado en un grupo de CE mostró la presencia de RNA y ADN del virus en el semen de éstos (128). Por cuarto y último, la inflamación crónica que desarrollan debido a la sobre activación del sistema inmune, que les hace tener un mayor riesgo de padecer ENOS (129,130).

Algunos autores opinan que, en los países desarrollados donde las pautas de tratamiento antirretroviral de primera línea presentan unos niveles mínimos de toxicidad, se debe considerar el tratamiento de este grupo de pacientes (131), con el objetivo de minimizar las comorbilidades asociadas al VIH-1 y el riesgo de padecer patologías como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, etc.

Estudios recientes sobre la aplicación del TARc en CE, durante un período de tiempo determinado, han demostrado que disminuye los niveles de ADN pro-viral en plasma y mucosas, así como los niveles de marcadores pro-inflamatorios solubles en plasma (proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL6), forma soluble de CD14 (sCD14) y dímero D), que tradicionalmente se han asociado a mayor índice de morbilidad entre los sujetos infectados; también se ha observado una disminución de los niveles de activación en células T y un aumento en el recuento de linfocitos T CD4 (132–134).

Hasta la fecha, no existen trabajos que muestren que la implantación del tratamiento antirretroviral en estos pacientes sea perjudicial o empeore su calidad de vida.

## 4.2. Cohorte VISCONTI

### 4.2.1. Caracterización de los pacientes de la cohorte VISCONTI

La cohorte VISCONTI (**V**iro-**I**mmunologic **S**ustained **C**ONTrol after **T**reatment Interruption) comenzó con un grupo de 14 pacientes adultos infectados por VIH-1 estudiados en el Instituto Pasteur (Francia), los cuales fueron tratados en un momento muy temprano de la infección (en promedio 39 días después de la primo infección) y tras estar bajo TARc al menos 1 año (una mediana de 3 años bajo tratamiento en los pacientes estudiados), su carga viral permaneció indetectable durante este (<400 copias/mL) y al menos durante el año posterior a la interrupción de la terapia. Son los llamados controladores post-tratamiento (CPT) (65).

Esta cohorte tiene como objetivo identificar mecanismos de control y factores predictivos de control de la infección producida por el VIH-1 en sujetos que iniciaron el tratamiento antirretroviral con una carga viral >2000 copias/mL y que fueron capaces de controlar la viremia tras la interrupción del TARc (135). De esta forma, el hallazgo de algún tipo de marcador específico en este grupo de pacientes podría aportar indicios sobre qué sujetos podrían ser candidatos a suspender el tratamiento antirretroviral y ayudar a diseñar estrategias para alcanzar la cura funcional.

Diversos estudios muestran que cuando se realiza la interrupción del tratamiento antirretroviral comenzado durante una fase temprana de la infección, el recuento de células T CD4 es más elevado y el repunte viral se produce de forma más tardía y menos brusca; al contrario de lo que sucede cuando se realiza el cese de los tratamientos iniciados una vez el paciente está en la fase crónica de la enfermedad (136). Se ha observado que el inicio temprano del tratamiento está relacionado también con un menor tamaño de reservorio viral y una mejor respuesta inmunológica de los pacientes, debido a que se logra bloquear la tormenta de citoquinas que producen el estado inflamatorio y reduce los niveles de activación de las células T (137–139). Sin embargo, en el control virológico no solo influye el inicio precoz de TARc, también juega un papel importante el tiempo que los infectados estén bajo tratamiento antes de la interrupción. Existen casos como el “*ensayo Spartac*” en el cual la duración del tratamiento temprano fue demasiado corta y cuando los investigadores realizaron el cese de este, los sujetos presentaron repuntes virales (140). En la mayoría de



los casos, estas ventajas clínicas disminuyen tiempo después de abandonar el TARc (141). De los pacientes estudiados hasta el momento que presentan estas características, en torno al 15% podría ser capaz de controlar la viremia durante dos años después de suspender el tratamiento (65).

Si comparamos estos datos con los presentados sobre los CE, el porcentaje de pacientes que podría formar parte de este modelo de cura funcional es 5-10 veces mayor que los que conforman el grupo de CE. Esto sugiere que el tratamiento en una fase inicial de la infección puede ser clave en el control viral (142); sin embargo, en muchos de los casos la enfermedad no se diagnostica hasta fases tardías, y hasta hace poco no se ha recomendado el inicio de tratamiento antirretroviral en las primeras fases de la infección (143).

Los CPT tienden a sufrir una infección aguda más severa, presentan mayores niveles de carga viral, un menor recuento de células T-CD4 y una respuesta inmune más baja por parte de las células T-CD8 que los CE (144). Este tipo de control post-tratamiento no está asociado a un trasfondo genético, ya que los sujetos de esta cohorte no suelen presentar alelos HLA B de protección como lo hacen los CE (145,146), sino más bien lo contrario, presentan alelos HLA de riesgo (65) como HLA-B\*27.

Hasta la fecha, se desconocen los mecanismos por los que estos pacientes son capaces de controlar la viremia. Además, se debe tener en cuenta que esta intervención no se puede generalizar a todos los pacientes infectados por VIH-1.

#### 4.2.2. Dilemas éticos asociados a este modelo de cura funcional

En torno a los CPT se plantea un gran dilema ético sobre si es o no lícita la interrupción del tratamiento, que puede llegar a ser perjudicial para muchos de ellos, aunque se realice de forma controlada (141). Hasta la fecha, no se sabe qué efectos padecerán en el futuro los pacientes infectados que han suspendido sus tratamientos antirretrovirales por entrar en un estudio o ensayo clínico. Como se ha comentado anteriormente en este trabajo, se estima que un 15% del total de infectados por VIH-1 consigue controlar la infección viral tras la suspensión del tratamiento (65), pero para poder “encontrarlos” es necesario realizar un cribado a partir de un porcentaje más elevado de individuos que cumplan el conjunto de criterios clínicos anteriormente citados y que caracterizan a estos pacientes (carga viral indetectable ( $<50$  copias/mL) en una mediana de 3 meses después de iniciar el tratamiento y una mediana del recuento de células T CD4 de por encima de las 500 células/mm<sup>3</sup>). De esta forma, se corre el riesgo de alterar el régimen de tratamiento de muchos de ellos que pueden no ser capaces de controlar la viremia tras la interrupción del tratamiento y progresar virológicamente con las consecuencias clínicas que ello conlleva (140,147).

Mediante el estudio de esta cohorte, los científicos trataron de dar respuesta a la pregunta sobre si es posible inducir un estatus de control similar al de los controladores de élite en otros pacientes. La comunidad científica persigue un fin lícito, bueno en sí mismo, ya que busca los mecanismos que pueden conducir al control y la búsqueda de la cura funcional de la infección realizando este tipo de ensayos clínicos, pero se puede llegar a traspasar los límites y caer en una visión utilitarista de la situación, en la que se considera bueno aquello que produce el mayor bienestar y beneficio para el mayor número de personas (69). Es importante ser consciente de que el bien de los sujetos que se prestan voluntarios para realizar estos estudios, en una situación de vulnerabilidad y de búsqueda de una mejor calidad de vida, está por encima de cualquier resultado científico que se pueda obtener en la investigación con ellos. Su persona es tan valiosa, como las personas que se pretenden beneficiar en el futuro del análisis de los mecanismos que controlan la infección.

El principio bioético de “Autonomía” (86) juega nuevamente un papel importante en esta situación, debido a que los sujetos deben ser previamente muy bien informados a través de los clínicos y los propios responsables de la investigación sobre los peligros de la interrupción de los tratamientos antirretrovirales, la cual no se recomienda fuera del marco de estudios

clínicos. A la luz de los conocimientos actuales se considera que una vez iniciado el TARc, generalmente se mantiene de por vida; así como las posibles consecuencias que este puede desencadenar (148). Los pacientes tienen derecho a retirarse del ensayo sin ninguna consecuencia, por cualquier razón, incluso por miedo de que empeore su situación clínica debido a la suspensión del tratamiento, al igual que los investigadores tienen la obligación de sacar del estudio a pacientes que presenten repuntes virales y de esta forma, se les administre de nuevo el tratamiento.

Es importante que los investigadores tengan presente el principio bioético de “No Maleficencia” (84), para no dañar de forma intencionada o “no intencionada” a los sujetos de la investigación, escudándose en la búsqueda de una cura de la infección por VIH-1. La salud de los pacientes debe estar por encima de cualquier estudio.

A todo esto, se une que, hasta la fecha, se ha observado que el control inducido de la enfermedad puede llegar a conseguirse en sujetos que han sido tratados desde los primeros días en la fase aguda de la infección (65). Si se tiene en cuenta que no todos los países del mundo tienen la misma capacidad diagnóstica y posibilidad de acceso a los fármacos antirretrovirales, estamos reduciendo la posibilidad de implementar a nivel global esta estrategia de cura funcional; aumentando de esta forma la brecha de desigualdad ya existente entre los países desarrollados y en vías de desarrollo respecto a esta patología, donde la implantación del tratamiento antirretroviral, cuando se produce, es en una fase crónica de la infección.

### 4.3. Trasplante alogénico de células madre

#### 4.3.1. Caracterización de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre

El trasplante de médula ósea es un tipo de terapia muy utilizada en diversas patologías, especialmente en los tratamientos contra el cáncer. Este tipo de intervención se ha fomentado durante años en personas que padecen leucemias u otros padecimientos, en los que la utilización de los tratamientos disponibles no resulta efectiva.

El trasplante alogénico de células madre de un donante HLA compatible es una opción de tratamiento para pacientes que además de presentar infección por VIH-1, padecen una neoplasia hematológica; pero hasta la fecha, no se considera una opción terapéutica contra el virus en todos los sujetos infectados debido a su compleja accesibilidad, no exenta de riesgos (149).

Sin embargo, este tipo de intervención tuvo consecuencias positivas y beneficiosas para los casos que presentaremos a continuación, el “paciente Berlín” y el “paciente Londres”, en los que se ha llegado a observar una erradicación completa del VIH-1 del organismo de ambos individuos. Tras el trasplante y la interrupción posterior del TARc, los niveles de carga viral se volvieron indetectables en ambos casos, el ADN pro-viral se redujo drásticamente hasta niveles indetectables y el recuento de células T CD4 se normalizó, demostrando así una erradicación y protección eficaz frente al VIH en ambos pacientes (113,150).

En la infección producida por el VIH-1, éste se une a las células diana del huésped a través del receptor CD4. Tras ello interactúa con el correceptor, una proteína transmembrana denominada CCR5, o con el receptor de quimionas CXCR4. La homocigosidad para una delección de 32 pares de bases ( $\Delta 32/\Delta 32$ ) en el gen CCR5, observada en aproximadamente el 1% de la población blanca (13% en heterocigosis), da lugar a un producto inactivo, lo que confiere una alta resistencia a la adquisición de la infección en los sujetos que la presentan (151,152).

Actualmente, todo apunta a que el uso de un donante que presente una mutación homocigota  $\Delta 32$  en el correceptor CCR5 del virus puede ser la clave para la “cura” de la infección (113,153). También puede influir el régimen de acondicionamiento, destruyendo los reservorios virales en las células linfocitarias; el tropismo CCR5 exclusivo, el estado inmunológico del paciente, que favorece la activación de células T y la reactivación del virus

que se encontraba latente, así como el bloqueo de la propagación viral por las células provenientes del donante mutadas en CCR5, y la alorreactividad o enfermedad injerto contra huésped que puede producir la eliminación de células infectadas en el individuo receptor del trasplante (150).

Como resultado de estas intervenciones y casos de erradicación anecdóticos, se han diseñado en los últimos años nuevas tecnologías y estrategias basadas en la edición genética del gen CCR5, como *clustered regularly interspaced short palindromic repeats* (CRISPR), con la finalidad de imitar esta anomalía natural de CCR5 en ciertos sujetos.

#### 4.3.1.1. Paciente Berlín

En 1995, Timothy Brown, también conocido como el “paciente Berlín”, fue diagnosticado de VIH-1 en Alemania. Gracias al tratamiento con antirretrovirales pudo realizar una vida completamente normal hasta 2006, cuando comenzó a sentirse cansado y a padecer episodios de fiebre, esto añadido a una pérdida severa de peso corporal le obligó a ir a la consulta del médico. Allí, el Dr. Hütter le comunicó, tras realizar las pruebas pertinentes, que padecía leucemia mieloidea aguda (LMA) y necesitaba ser tratado (154).

En el momento del diagnóstico, el paciente presentaba un recuento celular de T-CD4 de 415 células/mm<sup>3</sup> y la carga viral se encontraba en niveles indetectables. El tratamiento indicado contra el cáncer consistió en dos ciclos de quimioterapia de inducción y uno de consolidación. El primer ciclo produjo en el enfermo efectos secundarios tóxicos a nivel hepático y renal, por ello el tratamiento antirretroviral se suspendió, provocando un repunte viral en el paciente, que pasó a tener unos niveles muy altos de carga viral ( $6,9 \times 10^6$  copias/mL). La única opción era reanudar la terapia antirretroviral; 3 meses después la carga viral volvió a estar a niveles indetectables (113).

La mejor alternativa terapéutica para sobrevivir a la leucemia era la realización de un trasplante de células madre. Tras un estudio en profundidad de las cuasiespecies virales, la suma de las dos patologías llevó al Dr. Hütter a buscar donantes que presentasen una mutación homocigota conocida como Delta32/Delta32 en el correceptor CCR5 de las células T-CD4, y de este modo, ofrecer la posibilidad de una resistencia natural a la infección de VIH-1. El día que se realizó la intervención, el paciente abandonó el TARc; aunque lo esperado en esta situación habría sido un repunte viral (155), como el que presentó anteriormente, 3

meses después seguían sin detectarse signos de viremia en su organismo. Esta situación se prolongó en el tiempo, no se pudo detectar carga viral activa ni ADN pro-viral 20 meses después de la interrupción del TARc (113).

En el 2008, Timothy recibió un segundo trasplante del mismo donante. Presentó numerosas secuelas tras la intervención, que le dejó en un estado delirante, prácticamente paralizado y ciego. Su recuperación se alargó durante 6 años y se sometió a pruebas muy sensibles de detección del virus, pero no se detectaron signos de este en ningún momento desde el 2011 hasta el 2020, tiempo en el que se consideró estaba curado de la infección (154).

El “paciente Berlín” dedicó el resto de su vida a ayudar a la investigación para la búsqueda de una cura contra el VIH-1. Falleció en 2020 a causa de una recaída en el cáncer que había vuelto a desarrollar.

#### 4.3.1.2. Paciente Londres

El “paciente Londres”, se ha convertido en el segundo caso de curación del VIH-1 del mundo (156). Este individuo, conocido como el participante 36 en la cohorte IciStem (proyecto de colaboración entre grupos europeos dedicados a la creación de una cohorte que incluye pacientes VIH que requieren de un trasplante alogénico de células madre por trastornos hematológicos (157), fue diagnosticado de VIH-1 en 2003, momento en el que presentaba un recuento linfocitario de T CD4 de 290 células/ mm<sup>3</sup> y unos niveles de carga viral plasmática de 180000 copias/mL e inició tratamiento antirretroviral (158).

En 2012, se le diagnosticó linfoma tipo Hodgkin (LH) en estadio IVB (esclerosante nodular) refractario a la quimioterapia de primera línea. Tras probar diversas terapias como la movilización de células madre autólogas de sangre periférica usando antagonistas del correceptor CXCR4, se procedió al trasplante de un donante compatible no emparentado que presentaba la mutación homocigota Delta32/Delta32 en CCR5 (158), al igual que el donante empleado en el trasplante de Timothy Brown. En este caso, el TARc continuó durante todo el proceso y se mantuvo después del trasplante. Tras la intervención, se produjo una reactivación de infecciones virales latentes que padecía el sujeto (Virus Epstein Barr (VEB) y Citomegalovirus (CMV)) que requirieron de tratamiento. En 2017, se procedió a la suspensión del tratamiento antirretroviral. A partir de ese momento, se le realizaron diferentes pruebas ultrasensibles (159,160) para medir la carga viral plasmática

semanalmente durante los primeros 3 meses y después, 1 vez al mes. Se estudió el inmunofenotipado celular de linfocitos T para investigar la ausencia de infección latente por VIH-1.

El estudio inmunológico y virológico demostró similitudes entre ambos pacientes (Berlín y Londres) en las respuestas de anticuerpos y los análisis realizados en células T-CD4. En ambos casos hubo una leve enfermedad de injerto contra huésped (EICH) después del trasplante que pudo haber contribuido a la pérdida de células infectadas por el virus (158). Sin embargo, al contrario que el primer individuo descrito, el paciente Londres no requirió de un segundo trasplante.

Estudios posteriores han demostrado que el “paciente Londres” no muestra replicación activa del virus en diferentes muestras recogidas (sangre, semen, líquido cefalorraquídeo, tejido intestinal y linfoide) hasta 30 meses después de la suspensión del TARc. Los residuos virales con baja capacidad de replicación permanecen en muestras tisulares, son lo que se denominan fósiles virales y es dónde reside el reservorio viral durante largo tiempo (156).

En definitiva, al contrario de lo sucedido durante el tratamiento del “paciente Berlín”, éste mostró una remisión de la infección por VIH-1 a través de una intervención menos agresiva y tóxica.

#### 4.3.2. Dilemas éticos asociados a este modelo de cura funcional

Hasta la fecha, los únicos casos que han mostrado una remisión a largo plazo de la infección por VIH-1, mediante este tipo de estrategia de curación, son los *pacientes Berlín y Londres*. Ambos se sometieron a un trasplante alogénico de células madre debido a los tipos de cáncer que presentaban (113,158), como ya hemos comentado anteriormente en este trabajo. Este tipo de “curación” frente al VIH-1 no está exenta de controversia. Son varios los dilemas éticos que se nos plantean cuando hablamos de ella.

Una vez más, el fin que se persigue es lícito, pero difícil de alcanzar sin correr riesgos que pueden poner en peligro la vida de los pacientes. Este tipo de procedimiento invasivo solo está reservado a enfermos que, además de estar infectados por el virus presentan patologías oncológicas que requieren para su curación de un trasplante de células madre hematopoyéticas, por lo cual no es una estrategia que se pueda aplicar a todos los sujetos infectados por VIH-1, sino a un número determinado de ellos que cumplan ciertas características, las cuales empeoran su situación clínica.

La tasa de supervivencia de este tipo de intervención no es muy alta, se encuentra alrededor del 50% (154), es decir, presenta una alta morbilidad y mortalidad que reduce sus probabilidades de implantación como terapia generalizada en la infección por VIH. Se ha observado que los trasplantes realizados en algunos individuos infectados a partir de donantes homocigotos CCR5  $\Delta 32$ , conducen a una reducción transitoria del reservorio y el control viral, pero estos estudios se vieron limitados por las altas tasas de mortalidad que presentan los pacientes tras dicha intervención (153,161,162).

El principio bioético de “Autonomía” (86), como en el resto de estrategias previamente comentadas en este estudio, desempeña un papel fundamental como fuente principal de la opinión y reflexión moral del paciente, éste debe valorar previamente con el clínico el tipo de terapias que se emplearán contra la patología oncológica en la situación de supresión inmunológica que presenta de base, al igual que ocurrió en el caso del paciente Berlín, que estuvo expuesto a grandes períodos de irradiación (154); la tasa de mortalidad existente para este procedimiento y el riesgo de muerte si no se hace nada; además se debe contemplar la opción de que se tenga que realizar la intervención más de una vez, lo que aumenta las posibilidades de un desenlace fatal.



La comunidad científica debe encontrar un punto de equilibrio entre los principios bioéticos de “No Maleficencia” (84) y “Beneficencia” (87). El principal objetivo de ellos en una situación en la que un paciente infectado de VIH-1 presente cáncer y requiera para su curación un trasplante de células madre, debe ser encontrar un donante compatible, independientemente si este último presenta una mutación homocigota Delta32/ Delta32 en CCR5. Aumentar el tiempo de espera, debido a esta búsqueda, para así intentar abordar la curación contra la infección dañaría el principio de No Maleficencia, aunque el clínico crea que en realidad está poniendo en práctica el principio de Beneficencia, porque esta búsqueda no asegura la curación del VIH-1 en el paciente y por las consecuencias que puede acarrear aumentar el tiempo de espera en una patología oncológica.

Actualmente se desconoce si los datos alentadores presentados de casos como el del “*paciente Londres*” podrán demostrar la eficacia indefinida de esta estrategia de curación. Futuros estudios podrán dilucidar los dilemas éticos a los que se enfrenta la ciencia realizando este tipo de intervenciones. Los investigadores reconocen que por ahora su método no es una solución que se pueda poner a disposición de todos los infectados por VIH-1 que, en su mayoría, son capaces de controlar la enfermedad gracias a los fármacos antirretrovirales empleados en la actualidad, aunque estos sean requeridos de por vida.

## 5. DISCUSIÓN

El gran desafío al que se enfrentan los investigadores en la actualidad es extrapolar los resultados obtenidos del estudio de las diferentes estrategias de “cura funcional”, presentadas en este trabajo, a pacientes que no presentan las características explicadas anteriormente, sin caer en un enfoque utilitarista de la situación. El problema se hace más complejo al no existir pautas que permitan alcanzar una solución válida a gran escala.

El objetivo de las instituciones sanitarias siempre ha sido ofrecer salud a los pacientes, cuanta más, mejor. El principio utilitarista es muchas veces el más empleado en la política sanitaria: elegir la opción que reporta consecuencias más beneficiosas y menos perjudiciales para la sociedad en su conjunto, priorizando el beneficio esperado de la investigación o el tratamiento. Sin embargo, muchos olvidan que el enfoque utilitarista asume que el valor moral de las personas es intercambiable y que los derechos del individuo pueden infringirse porque sus beneficios individuales se unen para constituir los beneficios colectivos. La comunidad científica debe perseguir la búsqueda de una curación frente al VIH-1, pero no a cualquier precio. Se deben establecer y respetar unos límites que protejan los derechos de los enfermos en una situación de máxima vulnerabilidad. Su salud es igual de importante que la salud de la gente que se pretende curar en un futuro.

Es importante que los pacientes se sientan una parte activa del estudio clínico, por no decir la más activa. Se debe respetar su autonomía y otorgarles el valor moral que merecen, para no llegar a sentirse “conejiillos de indias” en unos ensayos clínicos, que la única finalidad que deben perseguir es mejorar la calidad de vida de los infectados por el virus en el presente y en el futuro. Los investigadores deben aprender de errores cometidos en el pasado, que dañan los principios bioéticos, y no repetirlos.

Se debe respetar el principio categórico kantiano que prohíbe utilizar a las personas como medios para los fines de otros y que permite conformar un concepto universal de dignidad humana. Es incompatible con la primacía de ésta realizar actos que dañen al individuo a nivel personal con el fin de maximizar los beneficios colectivos ficticios.

En conclusión, la vida de las personas, y más si están enfermas como el caso que nos ocupa, está por encima de cualquier modelo de investigación, el cual puede cambiar continuamente. La ciencia es así, si no puede continuar por un camino, siempre buscará otro

alternativo. Sin embargo, cada una de las personas que conforman la sociedad es única y tiene el derecho a vivir de la forma más digna posible, sin estar sometido a ningún trato denigrante por muy altruista que sea el fin.

Se debe apoyar y fomentar la investigación en un tema como el que nos ocupa, pero ésta no debe primar por encima de los valores humanos. Si ciertos sujetos, como los CE vivirían mejor bajo la pauta de TARc, ¿por qué negárselo? ¿por qué no mejorar su calidad de vida?, tal vez en esa estrategia se encuentre una pieza más del puzzle que falta para alcanzar esa cura tan deseada. Si los científicos son capaces de inducir un control virológico como se ha observado en los CPT, tal vez se debería ahondar más en esa estrategia, que podría llegar a ser más accesible para un mayor número de pacientes si estuviera mejor implementada y se pudiese acceder al tratamiento antirretroviral desde la fase de primo infección de la enfermedad, con esto se dañarían a menos sujetos que suspenden sus tratamientos antirretrovirales para acceder a ensayos clínicos, donde comprueban su capacidad de control virémico. Por último, el trasplante alogénico de células madre es una técnica demasiado arriesgada y de muy difícil implantación a grandes niveles. Hasta la fecha, este tipo de técnica invasiva no ha demostrado en un período de tiempo lo suficientemente prolongado que los pacientes que se someten a ella se curen de forma indefinida, no es una estrategia diseñada únicamente frente al VIH-1, sino que el sujeto debe tener otras patologías oncológicas asociadas, lo que aumenta el riesgo de su utilización.

La investigación nos ayuda a avanzar y a crecer como sociedad, pero no podemos dejar que al éxito sanitario le acompañe un fracaso social, porque entonces nos quedaríamos anclados en lo que se conoce como el “fracaso del éxito”, donde el significado de persona y todo lo que conlleva, pasaría a un segundo plano eclipsado por el desarrollo científico.

## 6. CONCLUSIONES

Las **conclusiones** que se derivan de este trabajo son:

1. Desde el inicio de la pandemia del VIH en los años 80, la incesante búsqueda de una vacuna y cura terapéutica ha traído consigo numerosos dilemas éticos que se han visto acentuados por las grandes diferencias existentes entre los países en vías de desarrollo, principalmente africanos, y los países desarrollados del primer mundo en cuanto al acceso a las terapias antirretrovirales se refiere.
2. La dificultad de la obtención de una cura terapéutica definitiva ha dado lugar a una nueva línea de investigación basada en el control inmunitario de la infección, la cura funcional, cuya persecución tampoco se encuentra exenta de dilemas éticos.
3. La decisión de introducir el TARc en pacientes que son capaces de controlar la viremia como los CE, podría ser un elemento clave en la búsqueda de una mejor calidad de vida de estos sujetos con el objetivo de minimizar las comorbilidades asociadas al VIH-1.
4. La falta de datos sobre las posibles consecuencias que puede causar a largo plazo la suspensión del tratamiento antirretroviral en pacientes como los pertenecientes a la Cohorte VISCONTI, puede hacer de la cura funcional una herramienta con fines utilitaristas, bajo el lema de que el fin justifica los medios.
5. La implantación de una intervención invasiva como el trasplante alogénico de células madre a partir de un donante compatible homocigótico Delta 32 dentro de las estrategias de curación frente al VIH, puede dar lugar a mayores desigualdades en la clínica de esta enfermedad, por las características requeridas para acceder a ella y por los riesgos asociados que conlleva.

## 7. LIMITACIONES Y PROSPECTIVA

Las **limitaciones** que se han encontrado a la hora de realizar este trabajo son:

- Los grupos de pacientes empleados en los estudios que buscan una cura funcional de la infección por VIH-1 son muy reducidos, por lo cual se requiere ampliar la n de los mismos para que los datos obtenidos hasta el momento puedan tener un mayor impacto en la práctica clínica.
- Los datos disponibles de los estudios realizados pertenecen en su mayoría a individuos infectados por VIH-1 de países desarrollados; mientras que en los países subdesarrollados es donde se concentran la mayoría de los casos, lo que sugiere que las cohortes de estudio no son representativas del global de infectados.
- Los estudios clínicos no suelen tener en cuenta factores relacionados con la genética, la etnia del paciente o su situación social; sin embargo, los resultados obtenidos pretenden generalizarse a todos los infectados por VIH-1.
- Las publicaciones científicas están sesgadas desde un punto de vista científico, donde los investigadores tienen como objetivo común la búsqueda de mecanismos o factores biológicos asociados a la enfermedad más allá de alcanzar lo que se conoce como “el cuarto 90”, que hace referencia a la calidad de vida relacionada con la salud de las personas con VIH-1.
- Falta de valoración de las opiniones, desde un punto de vista ético, de sujetos infectados por VIH-1 que se prestan voluntarios a participar en este tipo de estudios clínicos para poder responder a preguntas como, ¿sienten que participan para mejorar su calidad de vida o para mejorar la calidad de vida de futuros infectados?

A pesar de la necesidad y esfuerzos que se están realizando por parte de la comunidad científica para encontrar una cura del VIH-1 o estrategia que permita a los sujetos infectados vivir de forma segura, sin necesidad de depender de fármacos antirretrovirales de por vida, todavía no existen estrategias que se hayan mostrado totalmente libres de dilemas éticos. Lo más probable es que se necesite un enfoque científico- ético combinado para acabar con esta situación.

A partir de este trabajo se espera que, a través de los conocimientos acumulados, los estudios científicos se centren en la búsqueda de una mejor calidad de vida del paciente infectado por VIH-1 mediante el análisis de los factores que influyen en cada grupo clínico. Para ello, es necesario diseñar estrategias o aplicar las existentes que han demostrado eficacia en la práctica clínica; y, de esta forma, poder dar una respuesta individualizada que no dañe ninguno de los principios bioéticos.

Es preciso poner atención especial en los sujetos infectados que residen en países en vías de desarrollo o entornos más desfavorecidos, dado que presentan el perfil más vulnerable. Acabar con las desigualdades existentes a nivel global en torno a esta enfermedad, puede ser uno de los mayores pasos para su extinción.

## Referencias bibliográficas

1. Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(11):1–23.
2. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. *Pneumocystis carini* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N Engl J Med.* 1981;305(24):1425–31.
3. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Rev Investig Clin.* 2004;56(2):126–9.
4. Global HIV & AIDS statistics — 2020 fact sheet [Internet]. 2020. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
5. Potter VR. *Bioethics: bridge to the future.* Englewood Cliffs, Nueva Jersey: Prentice Hall; 1971.
6. UNIR. Universidad Internacional de la Rioja. Máster en Bioética. Fundamentos de Bioética y Ética. Origen e historia de la Bioética. 2020.
7. Sarría MC. Bioética, investigación y salud pública, desde una perspectiva social. *Rev Cuba Salud Pública* [Internet]. 2007;33(1). Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662007000100013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662007000100013)
8. Gutiérrez JJ. El VIH/SIDA, testigo y paradigma de la bioética. *Jornadas de actualización en el tratamiento del paciente con VIH* [Internet]. 2005. Available from: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/4\\_AF\\_VIH\\_2004/indice.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/4_AF_VIH_2004/indice.pdf)
9. González de Pablo A. El sida, enfermedad moral. *JANO.* 1988;841:59–65.
10. Guillén DG. Ética del SIDA. *Jornadas de actualización en el tratamiento del paciente con VIH* [Internet]. 2005. Available from: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/4\\_AF\\_VIH\\_2004/indice.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/4_AF_VIH_2004/indice.pdf)
11. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(4):297–307.
12. ONUSIDA. 90-90-90: Tratamiento para todos [Internet]. 2021. Available from: <https://www.unaids.org/es/resources/909090>
13. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect*

- Med. 2011;1(1):a006841.
14. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: Scientific and public health implications. *Science* (80- ). 2000;287(5453):607–14.
  15. Merson MH, O'Malley J, Serwadda D, Apisuk C. The history and challenge of HIV prevention. *Lancet*. 2008;372(9637):475–88.
  16. Maucière P, Loussert-Ajaka I, Damond F, Fagot P, Souquière S, Lobe MM, et al. Serological and virological characterization of HIV-1 group O infection in Cameroon. *Aids*. 1997;11(4):445–53.
  17. Simon F, Maucière P, Roques P, Loussert-Ajaka I, Müller-Trutwin MC, Saragosti S, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med*. 1998;4(9):1032–7.
  18. Vallari A, Bodelle P, Ngansop C, Makamche F, Ndembi N, Mbanya D, et al. Four new HIV-1 group N isolates from Cameroon: Prevalence continues to be low. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26(1):109–15.
  19. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemée V, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med*. 2009;15(8):871–2.
  20. Vallari A, Holzmayer V, Harris B, Yamaguchi J, Ngansop C, Makamche F, et al. Confirmation of Putative HIV-1 Group P in Cameroon. *J Virol*. 2011;85(3):1403–7.
  21. de Silva TI, Cotten M, Rowland-Jones SL. HIV-2: the forgotten AIDS virus. *Trends Microbiol*. 2008;16(12):588–95.
  22. Smith SM, Christian D, de Lame V, Shah U, Austin L, Gautam R, et al. Isolation of a new HIV-2 group in the US. *Retrovirology*. 2008;5:8–10.
  23. Hamel DJ, Sankalé JL, Eisen G, Meloni ST, Mullins C, Gueye-Ndiaye A, et al. Twenty years of prospective molecular epidemiology in Senegal: Changes in HIV diversity. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23(10):1189–96.
  24. Rowland-Jones SL, Whittle HC. Out of Africa: what can we learn from HIV-2 about protective immunity to HIV-1? *Nat Immunol*. 2007;8:329–31.
  25. Peeters M, Toure-Kane C, Nkengasong JN. Genetic diversity of HIV in Africa: impact on diagnosis, treatment, vaccine development and trials. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003;17:2547–60.
  26. Peeters M, Courgnaud V, Abela B, Auzel P, Pourrut X, Bibollet-Ruche F, et al. Risk to human health from a plethora of Simian immunodeficiency viruses in primate



- bushmeat. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(5):451–7.
27. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar social. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2018 [Internet]. 2019. p. 1–43. Available from: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe\\_VIH\\_SIDA\\_2019\\_21112019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe_VIH_SIDA_2019_21112019.pdf)
  28. Kiessling AA. Isolation of human immunodeficiency virus type 1 from semen and vaginal fluids. *Methods Mol Biol*. 2005;304:71–86.
  29. Rothenberg RB, Scarlett M, Del Rio C, Reznik D, O’Daniels C. Oral transmission of HIV. *Aids*. 1998;12(16):2095–105.
  30. Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: A review. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(5):702–7.
  31. Baggaley RF, Boily MC, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: A systematic review and meta-analysis. *Aids*. 2006;20(6):805–12.
  32. CARDO DM, CULVER DH, CIESIELSKI CA, SRIVASTAVA PU, MARCUS R, ABITEBOUL D, et al. A CASE–CONTROL STUDY OF HIV SEROCONVERSION IN HEALTH CARE WORKERS AFTER PERCUTANEOUS EXPOSURE. *N Engl J Med*. 1997;337:1485–90.
  33. Auerbach JD, Coates TJ. HIV prevention research: Accomplishments and challenges for the third decade of AIDS. *Am J Public Health*. 2000;90(7):1029–32.
  34. Mofenson LM. Advances in the Prevention of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003;14(4):295–308.
  35. Derdeyn CA, Decker JM, Bibollet-Ruche F, Mokili JL, Muldoon M, Denham SA, et al. Envelope-Constrained Neutralization-Sensitive HIV-1 after Heterosexual Transmission. *Science* (80- ). 2004;303(5666):2019–22.
  36. Dorak MT, Tang J, Penman-Aguilar A, Westfall AO, Zulu I, Lobashevsky ES, et al. Transmission of HIV-1 and HLA-B allele-sharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples. *Lancet*. 2004;363(9427):2137–9.
  37. Smoleń-Dzirba J, Rosińska M, Janiec J, Beniowski M, Cycoń M, Bratosiewicz-Wąsik J, et al. HIV-1 Infection in Persons Homozygous for CCR5-Δ32 Allele: The Next Case and the Review. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;19(4):219–30.
  38. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006;368(9534):489–504.

39. Metzner KJ. HIV-Infektion - Virus, Immunologie, Pathogenese. *Ther Umschau*. 2014;71(8):443–50.
40. Haase AT. Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(10):783–92.
41. Derdeyn CA, Silvestri G. Viral and host factors in the pathogenesis of HIV infection. *Curr Opin Immunol*. 2005;17(4 SPEC. ISS.):366–73.
42. Bruel T, Schwartz O. Markers of the HIV-1 reservoir: facts and controversies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(5):383–8.
43. Josefsson L, Von Stockenstrom S, Faria NR, Sinclair E, Bacchetti P, Killian M, et al. The HIV-1 reservoir in eight patients on long-term suppressive antiretroviral therapy is stable with few genetic changes over time. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(51):E4987–96.
44. Boritz EA, Darko S, Swaszek L, Wolf G, Wells D, Wu X, et al. Multiple Origins of Virus Persistence during Natural Control of HIV Infection. *Cell*. 2016;166(4):1004–15.
45. Barouch DH. Challenges in the development of an HIV-1 vaccine. *Nature*. 2008;455(7213):613–9.
46. Richman DD, Margolis DM, Delaney M, Greene WC, Hazuda D, Pomerantz RJ. The Challenge of Finding a Cure for HIV Infection Can We Do Better Than HAART ? *Science* (80- ). 2009;323(March):1304–7.
47. Jr FJP, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853–60.
48. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011;62:141–55.
49. Nicolai Lohse, MD P, Ann-Brit Eg Hansen M, Gitte Pedersen, MD P, Gitte Kronborg, MD Dms, Jan Gerstoft, MD Dms, Henrik Toft Sørensen, MD, PhD Dms, et al. Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med Artic*. 2007;146:87–95.
50. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis*.

- 2014;210(8):1248–59.
51. Lozano F, Domingo P. Antiretroviral therapy for HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(6):455–65.
  52. Deeks SG. Treatment of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 infection. *Lancet*. 2003;362:2002–11.
  53. Kantor R, Katzenstein DA, Efron B, Carvalho AP, Wynhoven B, Cane P, et al. Impact of HIV-1 subtype and antiretroviral therapy on protease and reverse transcriptase genotype: Results of a global collaboration. *PLoS Med*. 2005;2(4):0325–37.
  54. Steain MC, Wang B, Dwyer DE, Saksena NK. HIV-1 co-infection, superinfection and recombination. *Sex Heal*. 2004;1:239–50.
  55. Wensing AM, Boucher CA. Worldwide transmission of drug-resistant HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003;5:140–55.
  56. Gratacòs L, Tuset M, Codina C, Miró JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: Duración y motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2006;126(7):241–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13085280>
  57. The HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;24(1):123–37.
  58. Sobrino-Vegas P, Gutiérrez F, Berenguer J, Labarga P, García F, Alejos-Ferreras B, et al. La cohorte de la red española de investigación en sida y su biobanco: organización, principales resultados y pérdidas al seguimiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(9):645–53.
  59. Instituto de Recerca de la Sida IrsiCaixa. Estudio de cohortes de individuos con infección aguda/reciente de VIH-1 documentada y que inician terapia antirretroviral en el momento de diagnóstico [Internet]. 2021. Available from: <https://www.irsicaixa.es/es/estudio-de-cohortes-de-individuos-con-infeccion-agudareciente-de-vih-1-documentada-y-que-inician>
  60. de Jose MI, Jiménez de Ory S, Espiau M, Fortuny C, Navarro ML, Soler-Palacín P, et al. A new tool for the paediatric HIV research: General data from the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe). *BMC Infect Dis*. 2013;13(2):1–8.
  61. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, Nguyen A, Goujard C, Meyer L, et al. HIV

- controllers: A homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis*. 2005;41(7):1053–6.
62. Muñoz-Fernández MA, Merino IG, Consuegra I, Jimenez JL. The Spanish HIV HGM BioBank (SHIVBB). *Biopreserv Biobank*. 2013;11(4):253–4.
63. Red Española de Investigación en SIDA. Investigación clínica basada en Cohortes [Internet]. 2021. Available from: <https://www.redris.es/web/guest/programa-2>
64. Dronda F, Moreno S, Moreno A, Casado JL, Pérez-Elias MJ, Antela A. Long-term outcomes among antiretroviral-naive human immunodeficiency virus-infected patients with small increases in CD4+ cell counts after successful virologic suppression. *Clin Infect Dis*. 2002;35(8):1005–9.
65. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog*. 2013;9(3):e1003211.
66. Serrano JM. Bioética y Derecho. In: *Manual de bioética*. 2a ed. Barcelona: Ariel; 2006.
67. Katt S. The Kennedy Institute: A New Approach to Problems. *Georg Today*. 1974;1(3).
68. Jonsen AR. The birth of bioethics [Internet]. New York: Oxford University Press; 1998. Available from: <https://es.calameo.com/read/004512279a86053164a71>
69. UNIR. Universidad Internacional de la Rioja. Master en Bioética. Fundamentos de Bioética y Ética. Principales corrientes de la Bioética. 2020.
70. Gracia D. Fundamentos de bioética. Madrid: Eudema, 1989. In: *Ética y vida 1: Fundamentación y enseñanza de la bioética*. Santafé de Bogotá: El Búho; 1998.
71. Gracia D, Júdez J. Ética en la práctica clínica. Madrid: Triacastela/ Fundación de Ciencias de la Salud; 2004. 333–353 p.
72. Cortina A. Ética mínima. Introducción a la filosofía práctica. España: TECNOS; 2010.
73. UNIR. Universidad Internacional de la Rioja. Master en Bioética. Fundamentos de Bioética y Ética. Ética, antropología, derecho y ciencia. 2020.
74. Barbero J. Aspectos ético-sociales del sufrimiento. Mesa redonda del I Congreso Nacional de la Asociación de Bioética Fundamental y Clínica. Madrid: Asociación de Bioética Fundamental y Clínica; 1997. p. 91–5.
75. González de Pablo A. El SIDA, enfermedad moral. *JANO*. 1988;841:59–67.
76. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Pacto Social por la No

- Discriminación y la Igualdad de Trato Asociada al VIH [Internet]. 2018. p. 1–31. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/27.11271118163102909.pdf>
77. Cortes Generales. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado (BOE). Constitución Española. 1978.
  78. Tribunal Constitucional de España. Sentencia 62/2008, 26 de mayo. Boletín Oficial del Estado (BOE) nº 54 [Internet]. 2008. Available from: <http://hj.tribunalconstitucional.es/es-ES/Resolucion/Show/6294>
  79. Jefatura del Estado. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado (BOE). Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. 1986.
  80. Jefatura del Estado. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado (BOE). Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. 2003.
  81. Jefatura del Estado. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado (BOE). Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. 2011.
  82. Jefatura del Estado. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado (BOE). Real Decreto-ley 7/2018, de 27 de julio, sobre el acceso universal al Sistema Nacional de Salud. 2018.
  83. Bernal IM, Álvarez YTR, Santos CV. Problemas bioéticos que se desprenden en la atención a las personas viviendo con VIH/sida. Rev Médica Electrónica [Internet]. 2010;32(2). Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242010000200013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242010000200013)
  84. Arocha IC, Guzmán AC, Mariño CA. Algunos aspectos relacionados con la Bioética y la Deontología Médica. Rev Cuba Investig Biomédica [Internet]. 2012;31(4):406–16. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002012000400001&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002012000400001&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  85. Cartabia SA. SIDA: una enfermedad cuya principal causa y consecuencia es la discriminación. Diálogos Derecho Política [Internet]. 2010;4. Available from: <http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/derypol/article/view/7897/7506>
  86. Pérez RRG. Consentimiento informado: un dilema ético a la luz de la sociedad actual. Rev Ciencias Médicas La Habana [Internet]. 2012;18(1). Available from:

[http://www.cpicmha.sld.cu/hab/vol18\\_1\\_12/hab14112.html](http://www.cpicmha.sld.cu/hab/vol18_1_12/hab14112.html)

87. Sosa GB, Barrios AMI. Enfoque bioético de los pacientes portadores del VIH y de médicos y enfermeros de la atención secundaria sobre el VIH/SIDA. *Rev Cuba Med Gen Integr* [Internet]. 2011;27(2):217–31. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252011000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
88. Martinez E, Mocroft A, García-Viejo MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: A prospective cohort study. *Lancet*. 2001;357(9256):592–8.
89. Sidibé M. Newsmaker interview: Michel Sidibé. New HIV infections drop, but treatment demands rise. Interview by Jon Cohen. *Science*. 2010;330(6009):1301.
90. García F, León A, Gatell JM, Plana M, Gallart T. Therapeutic vaccines against HIV infection. *Hum Vaccines Immunother*. 2012;8(5):569–81.
91. Cohen J. The emerging race to cure HIV infections. *Science* (80- ). 2011;332(6031):784–9.
92. Smith D, Gow I, Colebunders R, Weller I, Tchamouroff S, Weber J, et al. Therapeutic vaccination (p24-VLP) of patients with advanced HIV-1 infection in the pre-HAART era does not alter CD4 cell decline. *HIV Med*. 2001;2(4):272–5.
93. Trauger RJ, Daigle AE, Giermakowska W, Moss RB, Jensen F, Carlo DJ. Safety and immunogenicity of a gp120-depleted, inactivated HIV-1 immunogen: results of a double-blind, adjuvant controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;10(Suppl 2):S74-82.
94. Calarota S, Bratt G, Nordlund S, Hinkula J, Leandersson AC, Sandström E, et al. Cellular cytotoxic response induced by DNA vaccination in HIV-1-infected patients. *Lancet*. 1998;351(9112):1320–5.
95. Pantaleo G, Esteban M, Jacobs B, Tartaglia J. Poxvirus vector-based HIV vaccines. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(5):391–6.
96. García F, Climent N, Assoumou L, Gil C, González N, Alcamí J, et al. A therapeutic dendritic cell-based vaccine for HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2011;203(4):473–8.
97. Ensoli B, Cafaro A, Monini P, Marcotullio S, Ensoli F. Challenges in HIV vaccine research for treatment and prevention. *Front Immunol*. 2014;5(417):1–12.
98. Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, Brown JA, Moodley ES, Reddy S, et al. PD-1

- expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature*. 2006;443:350–4.
99. Kaufmann DE, Kavanagh DG, Pereyra F, Zaunders JJ, Mackey EW, Miura T, et al. Upregulation of CTLA-4 by HIV-specific CD4+ T cells correlates with disease progression and defines a reversible immune dysfunction. *Nat Immunol*. 2007;8(11):1246–54.
  100. Bournazos S, Wang TT, Dahan R, Maamary J, Ravetch J V. Signaling by antibodies: Recent progress. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:285–311.
  101. Caskey M, Klein F, Nussenzweig MC. Broadly neutralizing anti-HIV-1 monoclonal antibodies in the clinic. *Nat Med*. 2019;25(4):547–53.
  102. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol*. 1994;68(7):4650–5.
  103. Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, Ehler LA, Mican JAM, Baseler M, et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(24):13193–7.
  104. Kim Y, Anderson JL, Lewin SR. Getting the “Kill” into “Shock and Kill”: Strategies to Eliminate Latent HIV. *Cell Host Microbe*. 2018;23(1):14–26.
  105. Deeks SG. HIV: Shock and kill. *Nature*. 2012;487:439–40.
  106. Dahabieh M, Battivelli E, Verdin E. Understanding HIV latency: the road to an HIV cure. *Annu Rev Med*. 2015;66:407–21.
  107. Archin NM, Kirchherr JL, Sung JAM, Clutton G, Sholtis K, Xu Y, et al. Interval dosing with the HDAC inhibitor vorinostat effectively reverses HIV latency. *J Clin Invest*. 2017;127(8):3126–35.
  108. Brockman MA, Jones RB, Brumme ZL. Challenges and opportunities for T-cell-mediated strategies to eliminate HIV reservoirs. *Front Immunol*. 2015;6(506):1–9.
  109. Wykes MN, Lewin SR. Immune checkpoint blockade in infectious diseases. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):91–104.
  110. Bailon L, Mothe B, Berman L, Brander C. Novel Approaches Towards a Functional Cure of HIV/AIDS. *Drugs*. 2020;80(9):859–68.
  111. Davenport MP, Khoury DS, Cromer D, Lewin SR, Kelleher AD, Kent SJ. Functional cure of HIV: the scale of the challenge. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(1):45–54.

112. Lopez-Galindez C, Pernas M, Casado C, Olivares I, Lorenzo-Redondo R. Elite controllers and lessons learned for HIV-1 cure. *Curr Opin Virol.* 2019;38:31–6.
113. Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müßig A, Allers K, et al. Long-term control of HIV by CCR5 delta32/delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009;360(7):692–7.
114. Hubert JB, Burgard M, Dussaix E, Tamalet C, Deveau C, Le Chenadec J, et al. Natural history of serum HIV-1 RNA levels in 330 patients with a known date of infection. *Aids.* 2000;14(2):123–31.
115. Casado C, Colombo S, Rauch A, Martínez R, Günthard HF, Garcia S, et al. Host and viral genetic correlates of clinical definitions of HIV-1 disease progression. *PLoS One.* 2010;5(6):e11079.
116. Deeks SG, Walker BD. Human Immunodeficiency Virus Controllers: Mechanisms of Durable Virus Control in the Absence of Antiretroviral Therapy. *Immunity.* 2007;27(3):406–16.
117. Deeks SG, Lu J, Hoh R, Neilands TB, Beatty G, Huang W, et al. Interruption of enfuvirtide in HIV-1-infected adults with incomplete viral suppression on an enfuvirtide-based regimen. *J Infect Dis.* 2007;195(3):387–91.
118. Gonzalo-Gil E, Ikediobi U, Sutton RE. Mechanisms of virologic control and clinical characteristics of HIV+ elite/viremic controllers. *Yale J Biol Med.* 2017;90(2):245–59.
119. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, Korthuis PT, Yehia BR, Rutstein RM, et al. Hospitalization Rates and Reasons Among HIV Elite Controllers and Persons With Medically Controlled HIV Infection. *J Infect Dis.* 2015;211(11):1692–702.
120. Dominguez-Molina B, Leon A, Rodriguez C, Benito JM, Lopez-Galindez C, Garcia F, et al. Analysis of Non-AIDS-Defining Events in HIV Controllers. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1304–9.
121. Leon A, Perez I, Ruiz-Mateos E, Benito JM, Leal M, Lopez-Galindez C, et al. Rate and predictors of progression in elite and viremic HIV-1 controllers. *Aids.* 2016;30(8):1209–20.
122. Tarancon-Diez L, Rodríguez-Gallego E, Rull A, Peraire J, Viladés C, Portilla I, et al. Immunometabolism is a key factor for the persistent spontaneous elite control of HIV-1 infection. *EBioMedicine.* 2019;42:86–96.
123. Navarrete-Muñoz MA, Restrepo C, Benito JM, Rallón N. Elite controllers: A



- heterogeneous group of HIV-infected patients. *Virulence*. 2020;11(1):889–97.
124. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society-USA panel. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(4):379–96.
  125. Bailey JR, Zhang H, Wegweiser BW, Yang HC, Herrera L, Ahonkhai A, et al. Evolution of HIV-1 in an HLA-B\*57-positive patient during virologic escape. *J Infect Dis*. 2007;196(1):50–5.
  126. Altfeld M, Allen TM, Yu XG, Johnston MN, Agrawal D, Korber BT, et al. HIV-1 superinfection despite broad cd8+ T-cell responses containing replication of the primary virus. *Nature*. 2002;420:434–9.
  127. Groves KC, Bibby DF, Clark DA, Isaksen A, Deayton JR, Anderson J, et al. Disease progression in HIV-1-infected viremic controllers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(4):407–16.
  128. Chaix ML, Boufassa F, Meyzer C, Leruez-Ville M, Mahjoub N, Nere ML, et al. Detectable HIV-RNA in semen of HIV controllers. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183376.
  129. Lucero C, Torres B, León A, Calvo M, Leal L, Pérez I, et al. Rate and predictors of non-AIDS events in a cohort of HIV-infected patients with a CD4 T cell count above 500 cells/mm<sup>3</sup>. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(8):1161–7.
  130. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, Korthuis PT, Yehia BR, Rutstein RM, et al. Hospitalization rates and reasons among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection. *J Infect Dis*. 2015;211(11):1692–702.
  131. Promer K, Karris MY. Current Treatment Options for HIV Elite Controllers: a Review. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2018;10(2):302–9.
  132. Hatano H, Yukl SA, Ferre AL, Graf EH, Somsouk M, Sinclair E, et al. Prospective Antiretroviral Treatment of Asymptomatic, HIV-1 Infected Controllers. *PLoS Pathog*. 2013;9(10):e1003691.
  133. Kim CJ, Kovacs C, Chun T-W, Kandel G, Osborne BJ, Huibner S, et al. Antiretroviral therapy in HIV-infected elite controllers: impact on gut immunology, microbial translocation, and biomarkers of serious non-AIDS conditions. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(5):514–8.
  134. Boufassa F, Lechenadec J, Meyer L, Costagliola D, Hunt PW, Pereyra F, et al. Blunted

- response to combination antiretroviral therapy in HIV elite controllers: An international HIV controller collaboration. *PLoS One*. 2014;9(1):e85516.
135. Vanham G, Buvé A, Florence E, Seguin-Devaux C, Sáez-Cirión A. What is the significance of posttreatment control of HIV infection vis-à-vis functional cure. *Aids*. 2014;28(4):603–5.
  136. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*. 2000;407:523–6.
  137. Hocqueloux L, Avettand-fènoël V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Mélard A, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1169–78.
  138. von Wyl V, Gianella S, Fischer M, Niederoest B, Kuster H, Battegay M, et al. Early antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection results in a transient reduction of the viral setpoint upon treatment interruption. *PLoS One*. 2011;6(11):e27463.
  139. Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, Hunt PW, Hatano H, Sinclair E, et al. Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. *J Infect Dis*. 2013;208:1202–11.
  140. SPARTAC Trial Investigators, Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, et al. Short-Course Antiretroviral Therapy in Primary HIV Infection. *N Engl J Med*. 2013;368(3):207–17.
  141. Kaufmann DE, Lichterfeld M, Altfeld M, Addo MM, Johnston MN, Lee PK, et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *PLoS Med*. 2004;1(2):137–48.
  142. Rouzioux C, Hocqueloux L, Sáez-Cirion A. Posttreatment controllers: What do they tell us? *Curr Opin HIV AIDS*. 2015;10(1):29–34.
  143. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. [Internet]. 2019. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
  144. Hamimi C, Pancino G, Barré-Sinoussi F, Sáez-Cirión A. Will it be possible to live without antiretroviral therapy? *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8(3):196–203.
  145. Pereyra F, Xiaoming J, McLaren PJ, Kadie CM, Carlson JM, Heckerman D, et al. The

- major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science* (80- ). 2011;330(6010):1551–7.
146. Bailey JR, Williams TM, Siliciano RF, Blankson JN. Maintenance of viral suppression in HIV-1-infected HLA-B\*57 + elite suppressors despite CTL escape mutations. *J Exp Med*. 2006;203(5):1357–69.
  147. Goujard C, Girault I, Rouzioux C, Lécuroux C, Deveau C, Chaix ML, et al. HIV-1 control after transient antiretroviral treatment initiated in primary infection: Role of patient characteristics and effect of therapy. *Antivir Ther*. 2012;17(6):1001–9.
  148. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2019) [Internet]. 2019. Available from: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/gesida\\_DC\\_TAR\\_2019\\_v\\_final.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/gesida_DC_TAR_2019_v_final.pdf)
  149. Ayash LJ, Ratanatharathorn V, Braun T, Silver SM, Reynolds CM, Uberti JP. Unrelated donor bone marrow transplantation using a chemotherapy-only preparative regimen for adults with high-risk acute myelogenous leukemia. *Am J Hematol*. 2007;82:6–14.
  150. Allers K, Hütter G, Hofmann J, Loddenkemper C, Rieger K, Thiel E, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117(10):2791–9.
  151. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. 1996;86:367–77.
  152. Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE . *Science* (80- ). 1996;273:1856–62.
  153. Duarte RF, Salgado M, Sánchez-Ortega I, Arnan M, Canals C, Domingo-Domenech E, et al. Ccr5  $\Delta$ 32 homozygous cord blood allogeneic transplantation in a patient with hiv: A case report. *Lancet HIV*. 2015;2:e236–42.
  154. Brown TR a. I am the Berlin patient: a personal reflection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015;31(1):2–3.

155. Jubault V, Burgard M, Corfec E Le, Costagliola D, Rouzioux C, Viard JP. High rebound of plasma and cellular HIV load after discontinuation of triple combination therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1998;12(17):2358–9.
156. Gupta RK, Peppas D, Hill AL, Gálvez C, Salgado M, Pace M, et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e340–7.
157. ICISTEM. International Collaboration to guide and investigate the potential for HIV cure by Stem Cell Transplantation [Internet]. 2021. Available from: <https://www.icistem.org>
158. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, Mok HP, Peppas D, Salgado M, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature*. 2019;568(7751):244–8.
159. Bosman KJ, Wensing AMJ, Pijning AE, van Snippenberg WJ, van Ham PM, de Jong DMC, et al. Development of sensitive ddPCR assays to reliably quantify the proviral DNA reservoir in all common circulating HIV subtypes and recombinant forms. *J Int AIDS Soc*. 2018;21:e25185.
160. Ritchie A V., Goel N, Sembongi H, Lehga J, Farleigh LE, Edemaga D, et al. Performance evaluation of the point-of-care SAMBA I and II HIV-1 Qual whole blood tests. *J Virol Methods* [Internet]. 2016;237:143–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2016.08.017>
161. Hütter G. More on Shift of HIV Tropism in Stem-Cell Transplantation with CCR5 Delta32/Delta32 Mutation. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2436–7.
162. Kordelas L, Verheyen J, Beelen DW, Horn PA, Heinold A, Kaiser R, et al. Shift of HIV Tropism in Stem-Cell Transplantation with CCR5 Delta32 Mutation. *N Engl J Med*. 2014;371(9):880–2.