

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

**en**

***Biología y Tecnología Aplicada a la  
Reproducción Humana Asistida***

**TÍTULO.**

VIH y embarazo: gestión y prevención de la transmisión vertical

Autor: Mar Calatayud Coquillat

Tutor: Alberto Pacheco Castro

Alcobendas, Septiembre 2023

## INDICE

I)	<u>Introducción</u> .....	5
	a. Estructura y genoma del virus .....	6
	b. Fases del contagio .....	8
	c. Evolución de casos en España .....	9
II)	<u>Objetivos</u> .....	11
III)	<u>Metodología</u> .....	11
IV)	<u>Resultados y discusión</u> .....	12
	1) <u>Tratamientos antirretrovirales</u>	
	a. ¿Cómo y cuándo iniciarlo? .....	12
	b. ¿Qué parámetros deben evaluarse antes de iniciar el TAR? ...	12
	c. ¿Con que fármacos se empieza inicialmente? .....	13
	d. ¿Qué hacer en caso de fracaso terapéutico? .....	17
	2) <u>Manejo de la pareja con deseo reproductivo cuando el hombre está infectado</u>	
	17	
	3) <u>Manejo de la mujer gestante con VIH</u> .....	21
	a. Asesoramiento y cribado preconcepcional .....	21
	b. ¿Parto natural o cesárea? .....	23
	c. Lactancia y VIH .....	24
	4) <u>Profilaxis y/o tratamiento neonatal</u> .....	25
	a. Profilaxis neonatal .....	25
	b. Seguimiento del bebe expuesto al VIH .....	26
	5) <u>Nuevas tecnologías para la eliminación del VIH</u> .....	26
	a. CRISPR/Cas9 .....	26
	b. Desarrollo de vacunas .....	28
V)	<u>Conclusión</u> .....	29
VI)	<u>Bibliografía</u> .....	29

### Índice de figuras

- Imagen 1: Evolución de la tasa de células CD4+ en función del tiempo transcurrido tras la infección
- Imagen 2: Estructura del VIH
- Imagen 3: Curso típico de la infección por VIH
- Imagen 4: Casos de sida en España por sexo (1981-2021)
- Imagen 5: Casos de sida de transmisión materno-infantil en España (1982-2021)
- Imagen 6: Causas de nuevos diagnósticos de VIH en mujeres (2021)
- Imagen 7: Mecanismo de acción de los ITIAN e ITINN
- Imagen 8: Mecanismo de acción de la integrasa
- Imagen 9: Técnica del swim-up
- Imagen 10: Mecanismo de eliminación del VIH del semen
- Imagen 11: Ilustración del método de la chincheta para recuperar espermatozoides móviles
- Imagen 12: Transmisión del VIH a través de la lactancia materna en mujeres seropositivas tratadas con éxito

### Índice de tablas

- Tabla 1. Principales inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)
- Tabla 2. Principales inhibidores de transcriptasa no análogos de nucleósidos (ITINN)
- Tabla 3. Principales inhibidores de proteasas (IP)
- Tabla 4. Alternativas al tratamiento inicial en caso de fracaso terapéutico

### Índice de abreviaturas

- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- TNF: factor de necrosis tumoral
- TAR: tratamiento antirretroviral
- CVP: carga viral plasmática
- VHB: virus de la hepatitis B
- RCV: riesgo cardiovascular
- ITIAN: inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
- ITINN: inhibidor de transcriptasa no análogo de nucleósidos

- IP: inhibidor de proteasas
- ZDV: zidovudina
- DDL: Didanosina
- DDC: zalcitabina
- D4T: estavudina
- 3TC: lamivudina
- ABC: abacavir
- NVP: nevirapina
- EFV: efavirenz
- NFV: nelfinavir
- RTV: ritonavir
- SVQ: saquinavir
- LPV: lopinavir
- IDV: indinavir
- AMP: amprenavir

## Resumen

La transmisión vertical que se produce de madre a hijo durante la gestación, el parto o la lactancia sigue siendo un problema actualmente. El tratamiento antirretroviral constituye el pilar fundamental en la profilaxis del contagio, pero va acompañado de una detección temprana del virus y una actuación conforme a la situación de cada paciente en lo que al tipo de parto y alimentación infantil se refiere. La reproducción asistida revoluciona todo este campo, permitiendo eliminar el virus casi al completo de las muestras seminales y reduciendo aún más la probabilidad de transmisión vertical.

Los avances de los últimos años y los esfuerzos constantes para encontrar una cura abren las puertas a la investigación sobre el desarrollo de vacunas preventivas y se están explorando enfoques innovadores como la terapia génica.

Palabras claves: VIH, embarazo, transmisión vertical, TAR.

## Abstract

Vertical transmission from mother to child during pregnancy, childbirth or breastfeeding is still a problem today. Antiretroviral treatment is the mainstay in the prophylaxis of infection, but it is accompanied by early detection of the virus and action according to the situation of each patient in terms of the type of childbirth and infant feeding. Assisted reproduction revolutionizes this entire field, making it possible to eliminate the virus almost completely from seminal samples and further reducing the probability of vertical transmission. Advances in recent years and ongoing efforts to find a cure are opening the door to research into the development of preventive vaccines, and innovative approaches such as gene therapy are being explored.

Keywords: HIV, pregnancy, mother to child transmission, ART.

## I. Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) representa hoy en día un problema de salud mundial. Según las últimas estadísticas sobre el estado del virus, 38.4 millones de personas viven con VIH en todo el mundo (más del 80% están en edad reproductiva), 23.3 millones se encuentran en tratamiento y se estima que 84.2 millones han contraído la enfermedad desde el inicio de la epidemia. Cada vez existen más tratamientos antirretrovirales, ofreciendo diversas combinaciones con mayor efectividad y seguridad y más asequibles para los países de renta media y baja. Los datos actuales reflejan que desde 2003, se han reducido un 43% de las muertes asociadas al VIH (*Global HIV & AIDS statistics*).

Desde los inicios de la epidemia, se ha observado que el VIH se transmite de forma muy similar al virus de la hepatitis B, principalmente a través de la sangre, mediante el contacto con productos contaminados (drogas de abuso que impliquen agujas, artículos de higiene íntima como cuchillas, accidentes laborales por pinchazos accidentales...) y a través de relaciones sexuales no protegidas. Se produce también una transmisión vertical, de la madre infectada al niño, ya sea durante el embarazo, en el momento del parto o en el periodo de lactancia. Entre todas las vías de transmisión, las relaciones sexuales, ya sean anales o vaginales, representan hoy en día el principal mecanismo de infección. El riesgo de transmisión dependerá principalmente de la naturaleza biológica del virus, su concentración en los fluidos implicados, el tipo de relación sexual (anal más peligrosa que vaginal) y el grado de susceptibilidad del huésped a nivel celular e inmunológico. (*Cordero, 2018*).

Al contraer la infección, las células diana son los linfocitos TCD4+ aunque cabe destacar que los macrófagos y células dendríticas también están involucrados. De hecho, se ha demostrado que las extensiones de las células dendríticas penetran en todos los epitelios y se ha comprobado tanto in vivo como in vitro el paso del virus desde las células dendríticas hacia los TCD4+ y los macrófagos. Una vez infectadas las células diana, el virus comienza a dividirse hasta que alcanza los ganglios linfáticos en los que la infección se amplifica y se disemina sistémicamente. A continuación, las células dendríticas, presentan los antígenos procesados del VIH a los TDC4+ y a los linfocitos B, iniciándose así la respuesta inmune adaptativa y produciendo grandes cantidades de interferón tipo 1

y factor de necrosis tumoral (TNF) contribuyendo a la proliferación de los linfocitos TCD8+. Pasados aproximadamente 30 días, estos linfocitos intentan controlar la replicación viral mediante un efecto citolítico directo sobre los linfocitos CD4+ pero, desgraciadamente, el virus va mutando y escapando de esta vía de control. Progresivamente los linfocitos TCD4+ van disminuyendo en número y función, agotándose poco a poco la reserva, comprometiendo su función cooperadora y dando lugar a inmunosupresión, infecciones oportunistas recurrentes, inflamación crónica etc.... Por desgracia, sin tratamientos antirretrovirales, estas infecciones de forma frecuente suelen acabar con la vida de los pacientes. (Cordero, 2018).

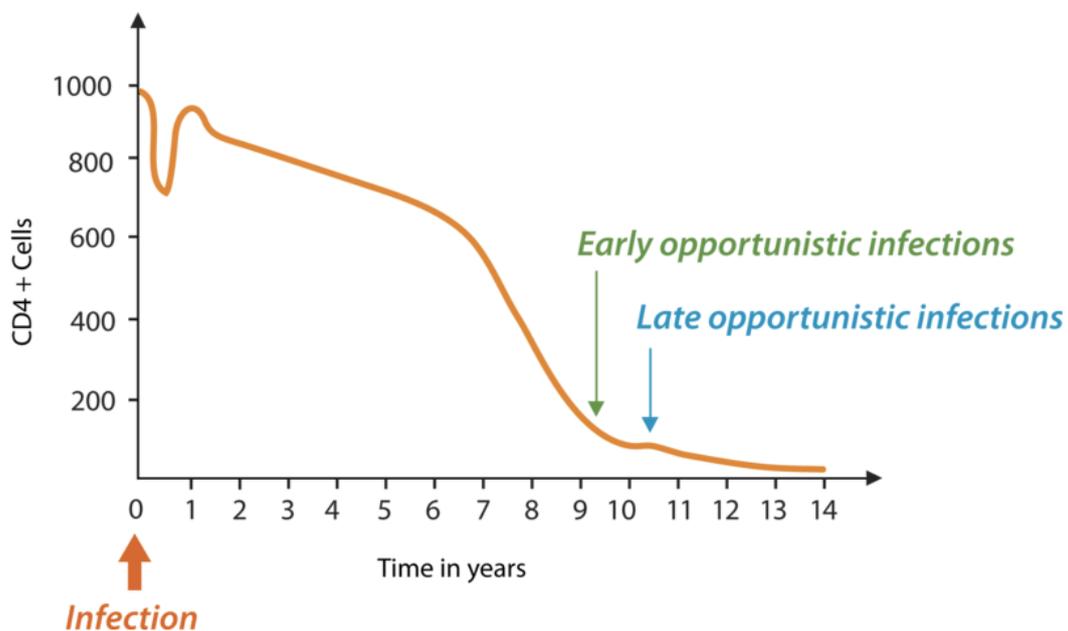


Imagen 1. Evolución de la tasa de células CD4+ en función del tiempo transcurrido tras la infección. Recuperada de:

[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662014000200009](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662014000200009)

a. Estructura y genoma del virus

El VIH es un retrovirus que pertenece a la familia Lentiviridae, caracterizada por dar lugar a enfermedades con un periodo de incubación largo. En cuanto a su estructura, la forman 3 capas:

- Una bicapa lipídica externa a modo de envoltura: compuesta por las glicoproteínas gp120 (proteína de superficie) y gp41 (proteína

transmembrana), unidas no covalentemente entre ellas. Son fundamentales ya que constituyen el punto de interacción y fusión del virus con las células diana.

- Capa intermedia: formada por una matriz de estructura icosaédrica (nucleocápside).
- Cápside: posee forma cónica y alberga el ARN viral (ARN de cadena simple con dos cadenas idénticas). En el interior del genoma encontramos 3 regiones codificantes: gag, pol y env.
  1. Gag: codifica las proteínas de la cápside.
  2. Pol: codifica las enzimas necesarias para la replicación.
    - a. Transcriptasa inversa: convierte el ARN en ADN viral, permitiendo al virus integrarse en la célula huésped
    - b. Integrasa: realiza la inserción del ADN proviral en el genoma de la célula diana.
    - c. Proteasa: fundamental en la escisión de los precursores durante la maduración del virión
  3. Env: codifica las proteínas responsables de la infectividad de la partícula viral. (Santana, Domínguez, Lemes, Molero, & Salido, 2003).

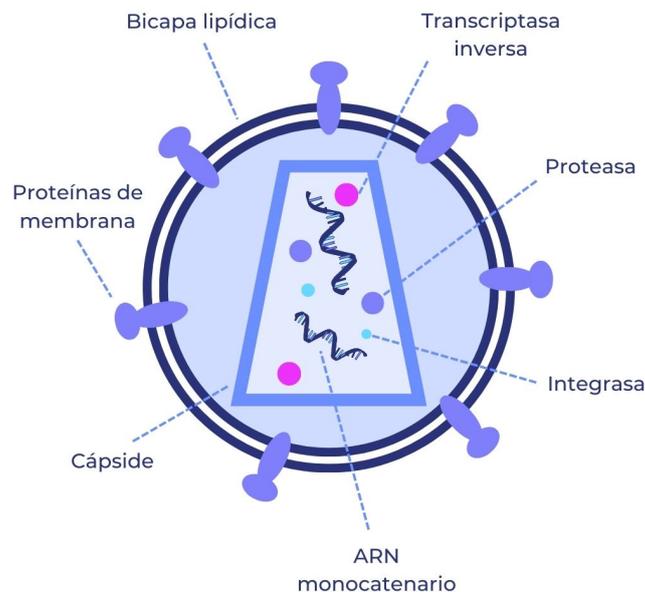


Imagen 2. Estructura del VIH.

<https://genotipia.com/vih-historia-y-caracteristicas/>

## b. Fases del contagio

El curso de la infección se divide en 4 etapas bien diferenciadas:

- Fase eclipse: dura entre una y dos semanas. El virus ingresa, se disemina e infecta las células diana. Sin embargo, en esta fase no se observan signos ni síntomas clínicos y la carga viral es indetectable.
- Infección aguda: dura de dos a cuatro semanas. Se observa un aumento exponencial de la carga viral ( $>10^6$  copias/mL) y del número de CD4+ infectados. Empiezan las primeras manifestaciones clínicas que cursan con fiebre, adenomegalias cervicales, diarrea leve... pero en la mayoría de los casos pasan desapercibidas. Se pone en marcha la respuesta inmune y al final de esta fase se consigue controlar parcialmente la carga viral produciéndose un agotamiento de los CD4+ activados.
- Infección crónica o latencia clínica: puede durar hasta 20 años. Durante este periodo se produce un aumento lento de la carga viral y, por lo tanto, una disminución progresiva de los CD4+. Los pacientes siguen siendo asintomáticos o con síntomas muy leves por lo que siguen desconociendo su condición clínica y serológica.
- Estadio SIDA: se produce cuando el recuento de CD4+ desciende por debajo de 200 células/uL, alterando por completo la red inmunológica y dando lugar a enfermedades infecciosas graves. Normalmente en este estado, la esperanza de vida es de 1 a 2 años. (Cordero, 2018).

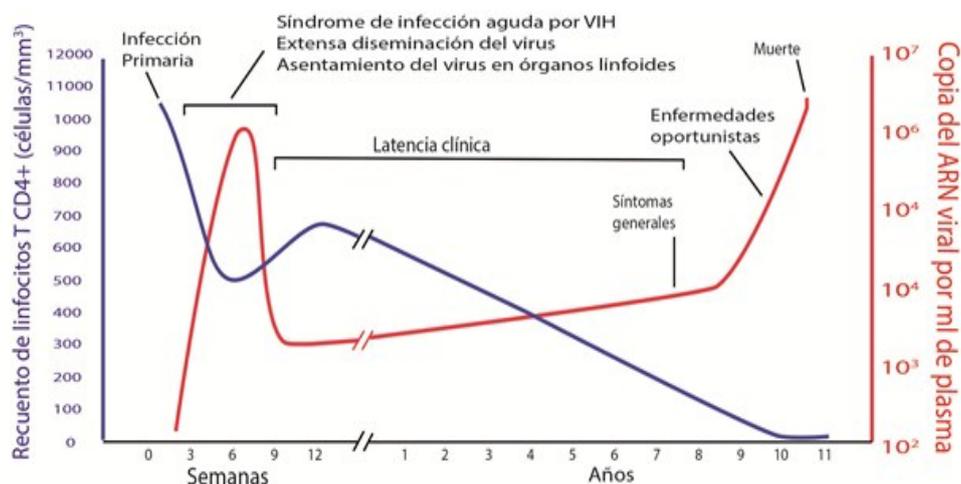


Imagen 3. Curso típico de la infección por VIH. Recuperada de:  
[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662014000200009](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662014000200009)

c. Evolución de casos en España

Desde el inicio de la epidemia, se han notificado alrededor de 90 mil casos de SIDA en España. Tras alcanzar el punto máximo en los años 90, se observó un declive desde el año 1996, cuya fecha coincide con la aparición del tratamiento antirretroviral. El siguiente gráfico expone claramente estos datos.

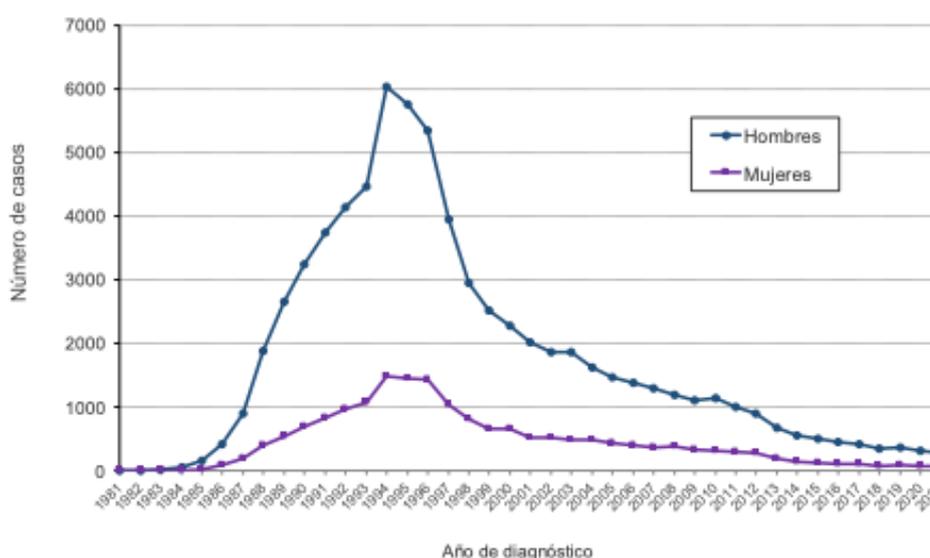


Imagen 4. Casos de sida en España por sexo (1981-2021). Registro Nacional de Sida.  
[https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/informes%20de%20vigilancia%20VIH%20y%20sida%20anteriores/Informe%20VIH\\_SIDA\\_2022\\_CCAA.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/informes%20de%20vigilancia%20VIH%20y%20sida%20anteriores/Informe%20VIH_SIDA_2022_CCAA.pdf)

Aunque las principales causas de contagio siempre han estado relacionadas mayoritariamente con las relaciones sexuales no protegidas y con el uso de agujas compartidas para la inyección de drogas, a partir de 1987 se observó un aumento exponencial de la transmisión materno-infantil, que no se consiguió remitir y controlar hasta los años 2000.

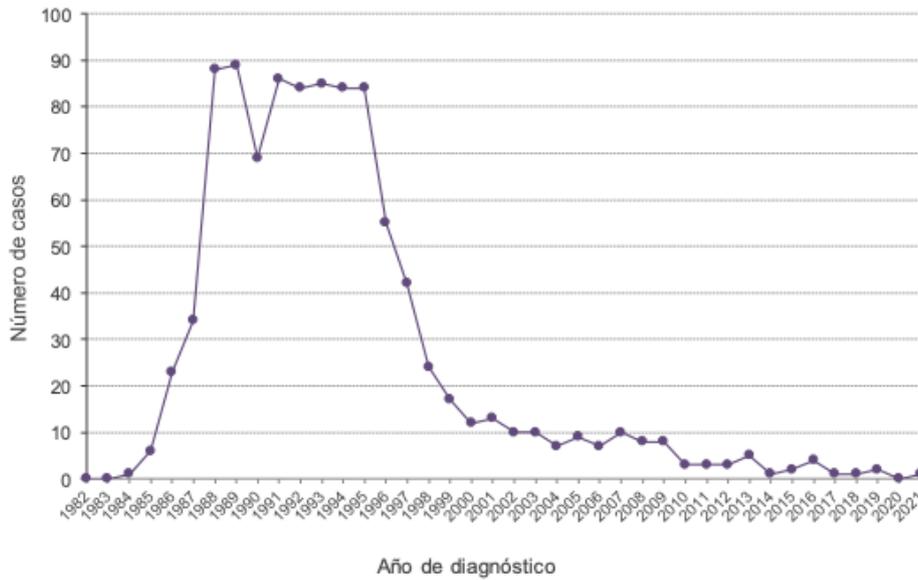


Imagen 5. Casos de sida de transmisión materno-infantil en España (1982-2021).  
Registro Nacional de Sida.

Estos datos alarman a los especialistas y se ponen en marcha trabajos de investigación acerca de cómo se produce exactamente la transmisión, que fármacos antirretrovirales son seguros durante el periodo de gestación y que medidas preventivas pueden aplicarse con el fin de lograr un recién nacido vivo seronegativo. Todos estos esfuerzos logran disminuir casi al máximo la transmisión vertical, representando hoy en día únicamente el 0,3% de los contagios.

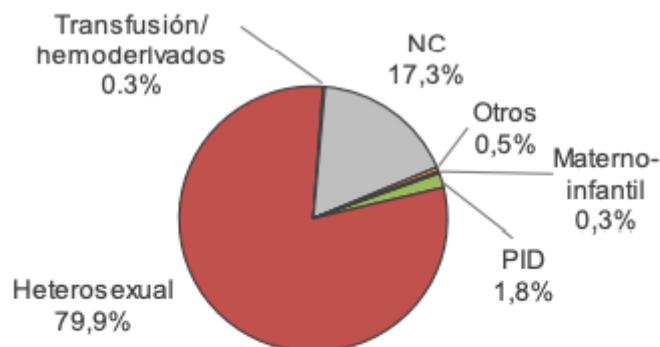


Imagen 6. Causas de nuevos diagnósticos de VIH en mujeres (2021). Registro Nacional de Sida.

Sin embargo, las principales campañas de prevención del contagio siguen basándose principalmente en promover el uso de preservativos. El problema surge cuando una pareja en la que uno de los miembros está infectado (pareja serodiscordante) desea un embarazo y el uso de preservativo es incompatible con ese deseo. (Zafer *et al.*, 2016). Una de las principales preocupaciones recae sobre el contagio vertical, ya que sin asesoramiento y seguimiento especializado, la probabilidad gira entorno al 15-45% mientras que, con un tratamiento adecuado, la cifra puede reducirse por debajo del 1%. Cabe destacar el estrés y la ansiedad adicionales que puede generar este proceso, por ello es de vital importancia contar con un apoyo tanto emocional como psicológico con el fin de afrontar la situación y los problemas que puedan surgir de la mejor manera posible.

## II. Objetivos

Los objetivos de este trabajo se centrarán en:

- Exponer los diferentes tratamientos antirretrovirales actuales, cuándo y cómo debe iniciarse y la importancia de la adherencia terapéutica.
- Poner en evidencia el manejo de la pareja con deseo reproductivo cuando el hombre y/o la mujer está infectado.
- Describir el tratamiento y seguimiento del recién nacido vivo expuesto al VIH
- Exponer las nuevas perspectivas cara al futuro

## III. Metodología

Con el fin de identificar los estudios relacionados con el tema, se realizó una búsqueda bibliográfica en varias bases de datos (Pubmed, Dialnet...) y en buscadores académicos como Google Scholar. Se utilizaron las siguientes palabras clave: “HIV [AND] pregnancy”, ART (antiretroviral treatment), “HIV pathogenesis” etc...

Como criterios de inclusión se han utilizado artículos publicados en los últimos años, en cualquier idioma, de libre acceso y que abordasen el tema de interés. Se excluyeron los artículos que mencionasen el tema parcialmente o que no aportasen información relevante al trabajo y finalmente se incluyeron 23 artículos.

#### IV. Resultados y discusión

##### 1. Tratamientos antirretrovirales (TAR)

###### a. ¿Cómo y cuándo iniciarlo?

Puesto que los fármacos actuales no permiten curar la infección, el objetivo principal se centra en disminuir y mantener estable la carga viral plasmática por debajo de 50 copias/mL con el fin de restaurar y/o preservar las funciones principales del sistema inmune, reducir la morbilidad y mortalidad, mejorar la calidad de vida y evitar la transmisión del virus. La pregunta principal se centra en cuándo y cómo iniciar el tratamiento. Los estudios recientes enfocados en medir la eficacia de este en etapas agudas recalcan que no existen beneficios clínicos ni inmunológicos con respecto a los pacientes no tratados, por lo que, en la actualidad, la recomendación es no iniciarlo durante una infección en fase inicial. Como todo tratamiento, existen excepciones y se recomendaría en caso de que la infección aguda curse con enfermedades definitorias de SIDA, afectación importante de sistemas u órganos (sistema nervioso central, hígado, corazón...) y caída importante de la cifra de linfocitos CD4+ (inferior a 350 células/uL). Sin embargo, muchos científicos recomiendan iniciarlo cuanto antes debido a que el riesgo de transmisión en la fase temprana es mucho mayor debido a la intensa replicación que ocurre en ella. Si la enfermedad se detecta en fase crónica, la mayoría de las guías de TAR de países desarrollados (GESIDA-PNS, EACS, IAS-USA...) han establecido un consenso en cuanto a iniciar el tratamiento en todas las personas que tengan menos de 500 linfocitos CD4+/uL ya que ha sido demostrado que, el riesgo de progresión a SIDA o muerte es superior en personas que inician el tratamiento con 250-300 linfocitos CD4+/uL. (*Lozano & Domingo, 2011*).

###### b. ¿Qué parámetros deben evaluarse antes de iniciar el TAR?

El parámetro más importante es el número de linfocitos CD4+ ya que representa el principal marcador del riesgo de progresión de la infección y el dato más importante para recomendar o no el inicio del tratamiento. A modo complementario, se recomienda determinar la carga viral plasmática (CVP) y a partir de ambos datos tomar decisiones. Se realiza también una prueba genotípica de resistencia para conocer si el paciente ha sido infectado con un virus que presente mutaciones y por lo tanto resistencia a ciertos fármacos antirretrovirales. De esta forma evitaremos incluirlos en el régimen inicial.

Es necesario conocer si existe infección por hepatitis B (VHB) ya que, en caso afirmativo, se optará por fármacos indicados para el tratamiento del VHB en pacientes infectados por VIH cómo tenofovir y emtricitabina. Dada la potencia de teratogenicidad de estos fármacos, es muy importante que la paciente no se encuentre embarazada. Pueden causar también nefrotoxicidad por lo que un estudio del filtrado glomerular renal es primordial y se recomienda calcular el riesgo cardiovascular (RCV) ya que se ha demostrado que si el RCV es elevado aumenta el riesgo de infarto agudo de miocardio. (Lozano & Domingo, 2011).

c. ¿Con que fármacos se empieza inicialmente?

En la terapia inicial, se recomienda que el tratamiento esté formado por dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y un tercer fármaco el cual puede ser un inhibidor de transcriptasa no análogo de nucleósidos (ITINN), un inhibidor de proteasas (IP) o un inhibidor de la integrasa. (Lozano & Domingo, 2011).

Los ITIAN inhiben la actividad transcriptasa inversa del VIH compitiendo con los nucleósidos.

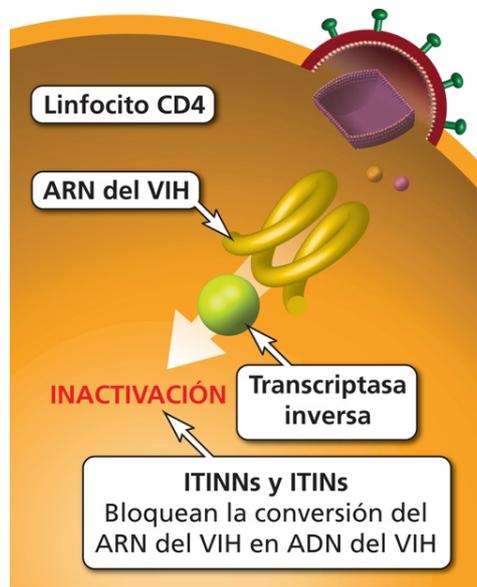


Imagen 7. Mecanismo de acción de los ITIAN e ITINN.

<https://clinicalinfo.hiv.gov/es/glossary/inhibidor-de-la-transferencia-de-cadenas-de-la-integrasa-insti>

Actualmente son seis fármacos los que forman este grupo y constituyen el pilar fundamental del tratamiento antirretroviral. (Asensi, 2002).

Familia	Comercializados	Dosis para adultos
ITIAN	Zidovudina (ZDV)	200-300 mg/12h
	Didanosina (ddl)	200-400 mg/24h
	Zalcitabina (ddC)	0,75 mg/8h
	Estavudina (d4T)	30-40 mg/12h
	Lamivudina (3TC)	150 mg/12h
	Abacavir (ABC)	300 mg/12h

Tabla 1. Principales inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN). Elaboración propia. Información obtenida de “Los antirretrovirales, V.Asensi”

La combinación ZDV + 3CT ha demostrado ser la más segura y eficaz durante el embarazo. Se trata de fármacos que son bien tolerados y que atraviesan de manera adecuada la placenta. Hasta el momento no se ha demostrado teratogenicidad en humanos ni animales. Sin embargo, la combinación ddl + d4T en la mujer embarazada da lugar a casos de hígado graso y acidosis láctica pudiendo causar la muerte de la madre gestante por lo que esta combinación está totalmente contraindicada. (Plazola-Camacho & Ortiz-Ibarra, 2009)

Respecto a la elección del tercer fármaco, escogeremos entre un ITINN, un IP o un inhibidor de la integrasa. La elección de cualquiera de ellos debe ser individualizada y dependerá de la coexistencia de otras enfermedades, de las interacciones con otros fármacos y de la situación de cada paciente entre otros, sin olvidar el deseo gestacional en mujeres. (Lozano & Domingo, 2011).

Familia	Comercializados	Dosis para adultos
ITINN	Neviparina (NVP)	200 mg/12h
	Efavirenz (EFV)	600 mg/24h

Tabla 2. Principales inhibidores de transcriptasa no análogos de nucleósidos (ITINN). Elaboración propia. Información obtenida de “Los antirretrovirales, V.Asensi”

No se recomiendan en casos de terapia sustitutiva con metadona, psicosis, depresión y mujeres con deseo reproductivo debido a su elevado índice teratógeno. El uso de efavirenz está totalmente contraindicado en caso de embarazo ya que se han documentado alteraciones congénitas incluyendo sindactilia, anencefalia y anoftalmia además de defectos del tubo neural. Estos dos fármacos han presentado niveles elevados de toxicidad materna en comparación con terapias que en su lugar incorporan inhibidores de proteasas. *(Plazola-Camacho & Ortiz-Ibarra, 2009)*

En cuanto a los inhibidores de proteasas (IP), existen varios, pero destaca el ritonavir debido a que inhibe el citocromo CYP3A4 aumentando el nivel plasmático del resto de IP. Es por esto por lo que se usa combinado, pero es cierto que aumenta también el nivel plasmático de otros fármacos, por lo que hay que tener especial precaución en pacientes con terapias concomitantes. Fármacos inductores del CP450 como la carbamapexina, fenobarbital y rifampicina aumentan la actividad enzimática del citocromo, aumentando la síntesis de proteínas y disminuyendo la concentración plasmática de los fármacos que se metabolizan a través de esta vía. Sin embargo, cuando se produce una inhibición, se produce un aumento plasmático de la concentración de los fármacos que se metabolizan a través de esta vía, dando lugar a reacciones adversas indeseadas. *(Asensi, 2002 & Galera et al., 2001)*.

En cuanto a su mecanismo de acción, compiten con la proteína vírica por el centro catalítico de la proteasa, evitando la escisión de las proteínas gag y gap-pol dando lugar a la formación de viriones inmaduros no infecciosos. Esto les hace muy selectivos, muy potentes y poco tóxicos. *(Galera et al., 2001)*.

Familia	Comercializados	Dosis para adultos
IP	Nelfinavir (NFV)	750 mg/8h
	Ritonavir (RTV)	600 mg/12h
	Saquinavir (SVQ)	600mg/8h
	Lopinavir (LPV)	200 mg/12h
	Indinavir (IDV)	800 mg/8h
	Amprenavir (AMP)	1200mg/8h

Tabla 3. Principales inhibidores de proteasas (IP). Elaboración propia. Información obtenida de “Los antirretrovirales, V.Asensi”

Cabe destacar que ha aumentado exponencialmente su uso en el embarazo, siendo el grupo candidato más potente para disminuir la carga viral plasmática durante la gestación. Se ha documentado que su paso transplacentario es mínimo y hasta el momento no se conocen efectos teratogénicos en humanos. (Plazola-Camacho & Ortiz-Ibarra, 2009)

Como hemos comentado anteriormente, cómo tercer fármaco se utilizan también los inhibidores de la integrasa. Estos son los más recientes y se empezaron a utilizar en el año 2007. En cuanto a su mecanismo de acción, bloquean la integración del ADN proviral en el ADN de la célula diana, bloqueando el sitio catalítico de la enzima e inhibiendo consecuentemente la transcripción del genoma viral y la producción de nuevas proteínas virales. (Gualtero et al., 2019).

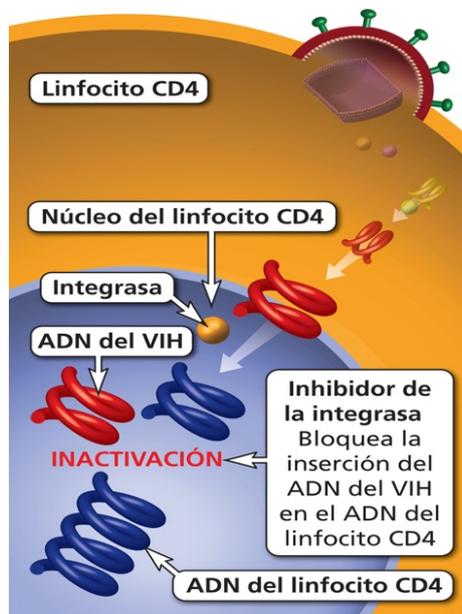


Imagen 8. Mecanismo de acción de la integrasa. Recuperada de:

<https://clinicalinfo.hiv.gov/es/glossary/inhibidor-de-la-transferencia-de-cadenas-de-la-integrasa-insti>

Se dividen en dos categorías: los de primera generación (Raltegravir y Elvitegravir) y los de segunda generación (Dolutegravir, Cabotegravir y Bictegravir). Comparten mecanismo de acción, pero son diferentes en cuanto a su disociación del sitio activo de la integrasa de forma que los de segunda generación permanecen unidos durante más

tiempo. Se ha observado que Raltegravir permanece unido unas 7-8 horas mientras que Dolutegravir alcanza las 71 horas. (Gualtero et al., 2019).

d. ¿Qué hacer en caso de fracaso terapéutico?

Si no se consigue disminuir la carga viral, reducir su replicación y frenar el desarrollo del virus concluimos que estamos ante un fracaso terapéutico y por lo tanto habrá que realizar las modificaciones pertinentes sobre el tratamiento establecido inicialmente.

En muchas ocasiones este fracaso se debe a un problema de adherencia al tratamiento. Es cierto que muchos pacientes abandonan el régimen establecido debido a los efectos secundarios y la toxicidad que producen los fármacos antirretrovirales. Ante una situación así, si no existen sospechas de resistencia farmacológica, el médico prescribirá un fármaco diferente, con eficacia similar pero distinto perfil de efectos adversos. (Lozano & Domingo, 2011 & Asensi, 2002)

Por lo tanto, se comprobará que no exista ninguna interacción entre medicamentos, que los pacientes están siguiendo la pauta adecuadamente y además se realizará un estudio de resistencias para orientar el cambio de tratamiento si fuese necesario. (Asensi, 2002)

A continuación, se muestra una tabla que describe la primera y segunda alternativa en caso de fracaso terapéutico.

Tratamiento inicial	Primera alternativa	Segunda alternativa
2 ITIAN + IP	2 ITIAN + RTV + IP	2 ITIAN + 1 ITINN
2 ITIAN + ITINN	2 ITIAN + 1 IP	2 ITIAN + 2 IP
3 ITIAN	2 ITIAN + 1 ITINN	2 ITIAN + 1 IP

Tabla 4. Alternativas al tratamiento inicial en caso de fracaso terapéutico. Elaboración propia. Información obtenida de “Los antirretrovirales, V.Asensi”

2. Manejo de la pareja con deseo reproductivo cuando el hombre está infectado

Durante muchos años, la única opción segura era recurrir a un donante de semen, adopción o incluso abandonar el deseo reproductivo con el fin de no contagiar a la pareja seronegativa. Hoy en día, el deseo reproductivo es posible gracias a la tecnología de reproducción asistida que permite la eliminación del virus en el semen. Se ha conseguido controlar las diferentes etapas del proceso reproductivo, disminuyendo al máximo la exposición al virus y convirtiéndose en una opción segura. Aunque la persona disponga

de tratamiento antirretroviral sigue existiendo un riesgo de infectar a la mujer y consecuentemente al hijo. Esto es debido a que existen ciertos lugares denominados “sitios santuarios” en los que los fármacos penetran poco, siendo también una de las principales fuentes del fracaso terapéutico. El tracto reproductor masculino entra dentro de esos “sitios santuario” de los que comentamos y se ha comprobado que existe en él células infectadas que se encuentran en estado latente. Ante un caso así se realiza un gradiente de densidad seguido de un swim-up. Este último consiste en un procedimiento que permite seleccionar espermatozoides basándose en su capacidad para ascender en un medio de cultivo determinado. Se centrifuga la muestra y se elimina el sobrenadante, el cual contiene el plasma seminal y restos celulares. A continuación, se resuspende el sedimento en medio de cultivo y se deja el tubo en posición inclinada dentro del incubador (aproximadamente 30-45 minutos). Los espermatozoides con mejor movilidad conseguirán ascender a la fracción superior y ser recuperados. (*Capacitación seminal-Instituto Bernabeu, 2020*).

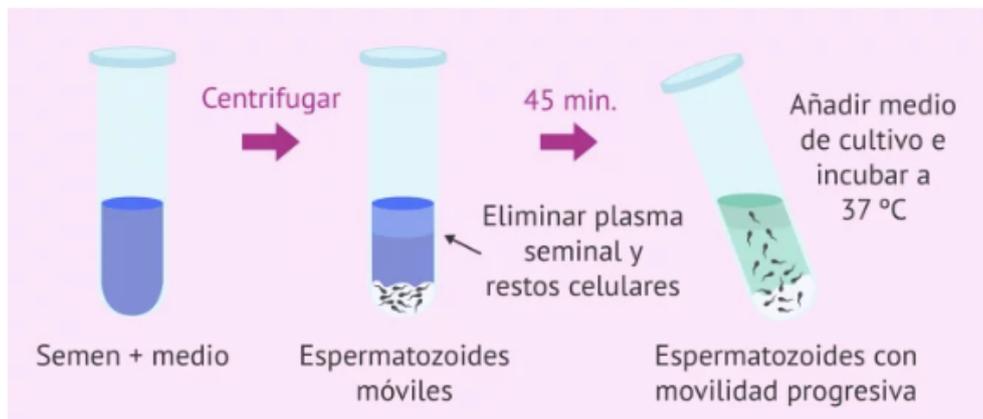


Imagen 9. Técnica del swim-up.

<https://www.reproduccionasistida.org/swim-up/>

El gradiente de densidad elimina las partículas víricas libres, células epiteliales y linfocitos del líquido seminal. Un gradiente de densidad no es suficiente ya que en el pellet pueden seguir quedando células infectadas o partículas víricas que han atravesado el gradiente debido a su elevada densidad. Es por este motivo que se realiza seguidamente un swim-up, después del cual solo los espermatozoides móviles migrarán a la fracción superior y serán recuperados, dejando en el fondo del tubo las células de alta densidad. Se ha demostrado que el 5% de las muestras procesadas únicamente con un gradiente

siguen siendo positivas en VIH. Por lo tanto, aunque el gradiente de densidad sea considerado una técnica muy potente, no es perfecta y es esencial realizar un swim-up adicional para asegurarnos de que eliminamos el virus y las células infectadas. (KUJI et al., 2007)

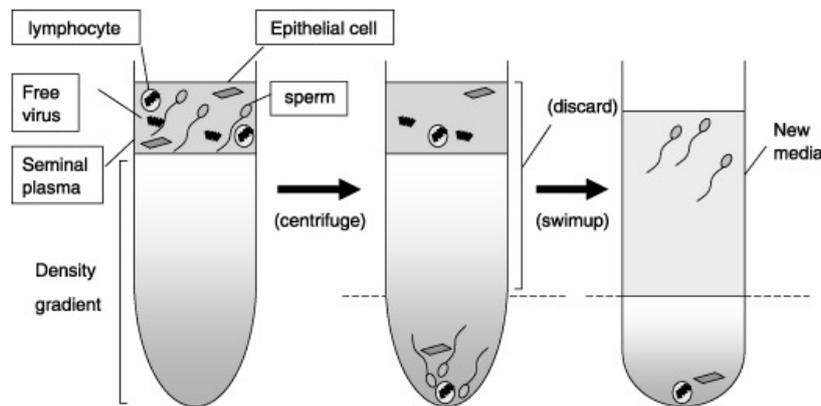


Imagen 10. Mecanismo de eliminación del VIH del semen. Recuperada de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5907120/#!po=25.0000>

Sin embargo, este procedimiento presenta inconvenientes debido a que tanto el gradiente de densidad como el swim-up dependen de la movilidad de los espermatozoides y en muchas ocasiones resulta difícil recuperarlos debido a que el VIH afecta a su calidad. Ésta puede estar directamente relacionada con la propia infección, pero también por los tratamientos recibidos y sobre todo por el mismo proceso de lavado del semen que influye negativamente en la cantidad de espermatozoides disponibles para realizar una inseminación o una ICSI. Por este motivo, es necesario partir de una muestra de buena calidad ya que después del doble lavado, ha sido demostrado que se recupera aproximadamente un 5% de los espermatozoides móviles. Con el paso del tiempo se han conseguido realizar algunas mejoras de estas técnicas con el fin de recuperar la mayor cantidad posible de espermatozoides móviles. Se puede utilizar una chincheta esterilizada con un protector de silicona con el fin de perforar la parte inferior del tubo y recuperar la fracción que contiene más espermatozoides móviles. El inconveniente es que esto solo puede realizarse después del gradiente de densidad, omitiendo el paso del swim-up, el cual hemos concluido que era fundamental. (KUJI et al., 2007 & Galbis, Giménez, Pellicer, & Garrido, 2012)

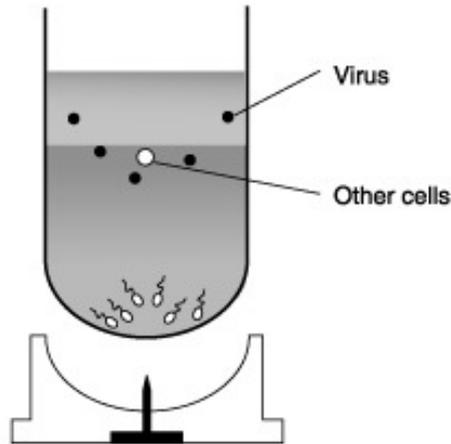


Imagen 11. Ilustración del método de la chincheta para recuperar espermatozoides móviles.

Recuperada de:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5907120/#!po=45.8333>

El comité ético de la Asociación Americana de Medicina Reproductiva recomienda realizar una prueba de detección de VIH tras procesar el semen para comprobar que la paciente va a ser inseminada con un semen libre de células infectadas. (KUJI *et al.*, 2007). El método de detección más utilizado actualmente es la PCR. Permite la amplificación enzimática de secuencias concretas de material genético y permite cuantificar el ADN y el ARN del VIH en los espermatozoides obtenidos tras el procesamiento del semen. Sin embargo, esta técnica tiene una sensibilidad baja (200 copias/mL de ARN) por lo que es posible que la muestra sea positiva en VIH y el virus no pueda ser detectado. Es por este motivo por el cual algunos investigadores no incluyen la detección de partículas víricas tras el lavado en su protocolo, defendiendo la idea que la técnica tiene una baja sensibilidad y no se podrá confirmar al 100% si la muestra sigue estando infectada o no. Con el paso del tiempo y con los avances de la genética han ido surgiendo técnicas con mayor sensibilidad. Es el caso de la nested-PCR que permite detectar la presencia o ausencia de ácidos nucleicos del virus en espermatozoides post-lavado. Hay que tener en cuenta que todos los procedimientos realizados deben seguir las recomendaciones establecidas para el tratamiento de muestras infecciosas con el fin de evitar la aparición de contaminación nosocomial y del personal expuesto durante los tratamientos de reproducción asistida. (Galbis, Giménez, Pellicer, & Garrido, 2012)

Una vez la muestra lavada, queda por elegir el procedimiento a realizar. El debate se centra en si es mejor realizar una inseminación artificial (IA) o una inyección intracitoplasmática (ICSI). Desde hace varias décadas el método más empleado era la inseminación artificial, siempre y cuando el estado de salud de la mujer era adecuado y hubiese un recuento suficiente de espermatozoides móviles. Sin embargo, como hemos comentado, en muchas ocasiones obtener una muestra seminal de calidad es un reto, por lo que en estos casos no se recomienda una inseminación debido a que las posibilidades de embarazo son más bien bajas. Varios investigadores argumentan las ventajas de ICSI frente a la IA en parejas serodiscordantes. Primero de todo, disminuye el riesgo de infección al inyectar un único espermatozoide por ovocito, frente a los millones a los que se expone el ovocito en una inseminación, aumentando la probabilidad de que el espermatozoide que penetre esté infectado. En segundo lugar, no es necesario recuperar un número muy elevado de espermatozoides móviles para conseguir una buena tasa de embarazo post-lavado. Por último, los espermatozoides negativos pueden ser utilizados en los ciclos que sean necesarios sin tener que realizar un lavado nuevo. (*Galbis, Giménez, Pellicer, & Garrido, 2012*).

Se realizó un metaanálisis con el objetivo de demostrar la efectividad y seguridad de la inseminación artificial tras un lavado seminal correcto y se concluyó que siempre y cuando el varón y la mujer sean buenos candidatos para IA, este representa el mejor método en términos de seguridad y rentabilidad. Los resultados fueron los siguientes: tras 2393 ciclos de IA con varón seropositivo la tasa de embarazo por ciclo fue mayor que en varones VIH negativos. (*Barnes et al., 2014*). Estos datos coinciden con los de otra revisión sistemática en la que se documentan 3900 ciclos exitosos de IA en 1184 parejas serodiscordantes sin ningún caso de seroconversión. (*Vitorino et al., 2011*).

Sin embargo, muchos expertos afirman que si tras el lavado de semen, la recuperación de espermatozoides móviles es inferior a 2 millones, la técnica de elección será la ICSI. En el metaanálisis de Barnes et.al., 2014, los resultados con respecto a la IA fueron superiores. Se obtuvo una tasa de embarazo por ciclo del 30% mientras que en la IA se obtuvo un 17%. Se reportan resultados similares en la revisión sistemática de Vitorino et.al., 2011, con una tasa de embarazo del 38,1% frente al 18% en casos de IA.

### 3. Manejo de la mujer gestante con VIH

#### a. Asesoramiento y cribado preconcepcional

Como hemos comentado anteriormente, la mayoría de las personas infectadas por VIH se encuentran en edad fértil por lo que surge la necesidad de ofrecer un buen asesoramiento preconcepcional, informando sobre las diferentes opciones reproductivas, los beneficios y los inconvenientes que conlleva cada una de ellas. El objetivo recae entonces en conseguir una gestación disminuyendo al máximo el contagio de la pareja y del hijo resultante. Dentro del consejo preconcepcional, se deben incluir los siguientes aspectos:

- Debe existir un adecuado control del virus y del estado del sistema inmune de la mujer. Esto incluye que la paciente sea totalmente adherente al tratamiento y que este esté siendo efectivo, por lo que se recomienda que la gestación sea planificada. Además, habrá que informar del riesgo de que se produzca un contagio vertical y sobre los riesgos obstétricos que pueden surgir (parto prematuro, preeclampsia...)
- Se deben evitar los fármacos teratogénicos (como por ejemplo el efavirenz) y hacer uso de folatos para prevenir defectos del tubo neural.

Queda claro que solo se podrá disminuir el riesgo de transmisión casi al completo si la mujer gestante es conocedora de su condición clínica. Si la mujer desconoce que está infectada en el momento del parto o posteriormente, se realizarán las pruebas pertinentes de manera urgente. Para evitar esta situación, se realiza una serología frente al VIH en la primera visita de todas las gestantes y cuyo resultado deberá ser confirmado con un Western-Blot. Esta prueba se repetirá en el tercer trimestre, excepto en mujeres con conductas de riesgo. En este caso se repetirá la prueba al menos una vez cada tres meses. Según el momento en el que se detecte la infección, actuaremos de una manera u otra. Si la mujer es diagnosticada previo al embarazo se debe iniciar el tratamiento antirretroviral lo antes posible, siendo totalmente seguro. Si la persona ya recibe este tratamiento no debe suspenderse bajo ningún concepto, al menos que se estén empleando fármacos teratogénicos. En esta situación el médico prescribirá un fármaco similar con menor efecto tóxico y que sea compatible con el resto del tratamiento. Las recomendaciones generales serán iguales que para el resto de las mujeres gestantes entre las que se incluyen un estilo de vida saludable, evitar el consumo de tóxicos etc.... Sin embargo, si la mujer es diagnosticada en una fase avanzada del embarazo o en el momento del parto, se tomarán medidas de urgencia entre las que destacan la realización de una cesárea en lugar

de un parto natural o la administración de Zidovudina intravenosa durante el parto. (Gómez Portolés, 2020).

b. ¿Parto natural o cesárea?

Efectivamente, ha sido demostrado que alrededor del 70% de las transmisiones ocurren durante el parto debido principalmente a que el VIH se encuentra en la sangre y secreciones con las que el niño entra en contacto a través de su paso por la vagina. Varios estudios han mostrado una disminución del 30-50% de los contagios cuando se realiza una cesárea ya que el niño no entraría en contacto con estas sustancias. (Kou Guzmán et al., 2022).

Sin embargo, las guías británicas (BHIVA guidelines) afirman que el riesgo de transmisión es muy bajo siempre que la carga viral plasmática este por debajo de las 50 copias/mL de ARN en la semana 36 de gestación. En estos casos, esta guía recomienda que el parto sea natural siempre y cuando no existan otras contraindicaciones obstétricas. Con el fin de corroborar estas afirmaciones, se realizó un estudio sobre la transmisión vertical mediante parto vaginal cuando la carga viral es prácticamente indetectable en 26 mujeres infectadas por VIH. Se concluyó que el riesgo de transmisión gira entorno al 0,09% y no se encontraron diferencias significativas entre parto vaginal y cesárea. En mujeres con carga viral comprendida entre 50 y 500 copias de ARN/mL, debe considerarse la posibilidad de realizar una cesárea, teniendo en cuenta la carga viral y su trayectoria desde el inicio de la enfermedad, la adherencia al tratamiento y las condiciones obstétricas. Este mismo estudio afirma que, en este caso, el porcentaje de contagio vertical por parto vaginal asciende al 1,6% mientras que la cesárea consigue reducir este porcentaje al 0,8%. Finalmente, una carga viral por encima de 500 copias de ARN/mL no contempla de ninguna de las maneras un parto vaginal ya que el riesgo de contagio vertical es extremadamente alto. (Gilleece et al., 2019).

Como hemos comentado anteriormente, si el virus es detectado justo en el momento del parto o en etapas muy avanzadas, se debe considerar la administración de Zidovudina intravenosa. Se recomienda en casos en los que la mujer presenta una carga viral plasmática >1000 copias de ARN/mL en el momento del parto, en mujeres que no han recibido tratamiento antirretroviral y en casos de ruptura prematura de las membranas. Esto es debido al hecho de que, si la bolsa de líquido amniótico se rompe antes de tiempo y el bebé ingiere este líquido, la probabilidad de contagio aumenta considerablemente. (Kou Guzmán et al., 2022 & Gilleece et al., 2019).

### c. Lactancia y VIH

Por otra parte, el virus es transmitido también a través de la leche materna. Esto sucede debido a la inmadurez inmunológica de las células del intestino del recién nacido que permiten el paso del virus de la luz intestinal a la sangre. Por este motivo, no se recomienda la lactancia natural en mujeres seropositivas y existen actualmente alternativas seguras y eficaces. La probabilidad de transmisión aumentará dependiendo de la etapa en la que el virus se encuentre y de la etapa de infección de la madre, además de la presencia de otras infecciones genitales. El tiempo de lactancia también juega un papel importante, de hecho, se ha demostrado que una lactancia superior a las 20 semanas después de los 6 primeros meses aumenta la probabilidad de contagio de un 0,5%. (*Kou Guzmán et al., 2022*).

Es cierto que los fármacos antirretrovirales inhiben el ciclo replicativo del VIH a nivel sistémico, pero parecen no actuar de la misma forma a nivel de las glándulas mamarias, donde el virus se encuentra latente y asociado a otras células. De esta forma, se postula que existen reservorios de VIH asociados a células CD4+ infectadas de forma latente a nivel de la glándula mamaria, pudiendo activarse y transcribir el ADN del virus dando lugar a nuevas partículas víricas. De la misma forma, otras células como los macrófagos y células dendríticas son también susceptibles de ser infectadas y están involucradas en la transmisión del virus mediante lactancia. (*Moseholm & Weis, 2020*)

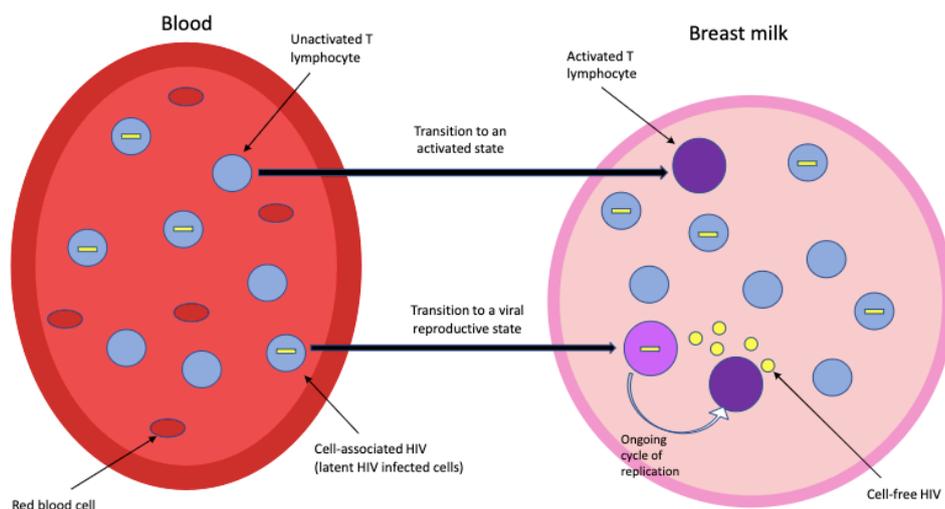


Imagen 12. Transmisión del VIH a través de la lactancia materna en mujeres seropositivas tratadas con éxito. Imagen recuperada de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/joim.12986>

Además, se carece de datos sobre el paso de los fármacos antirretrovirales que recibe la madre a través de la leche y su toxicidad en el lactante. Un estudio realizado en Países Bajos sobre el paso de los inhibidores de la integrasa, concretamente Dolutegravir, afirma que existe transferencia de TAR a través de la lactancia, dando lugar a concentraciones significativas en el lactante. Sin embargo, estos estudios no son del todo concluyentes y se necesita hoy en día investigar mucho más sobre ello y sobre los perfiles farmacocinéticos del resto de fármacos. (*Moseholm & Weis, 2020*).

#### 4. Profilaxis y/o tratamiento neonatal

##### a. Profilaxis neonatal

Las diferentes pautas profilácticas tras el parto dependerán del riesgo de contagio del recién nacido expuesto al VIH y deberán ser administradas lo antes posible (entre 4 y 6 horas después del parto). Se considera que el niño presenta bajo riesgo de infección cuando:

- La madre gestante está en tratamiento antirretroviral por un periodo superior a las 10 semanas.
- La carga viral es inferior a las 50 copias de ARN/mL en al menos dos mediciones separadas de 4 semanas.
- La carga viral es inferior a las 50 copias de ARN/mL en la semana 36 de gestación y posteriormente.

En este caso se procederá a administrar Zidovudina en monoterapia durante al menos 4 semanas. Sin embargo, se considera que el riesgo es alto cuando:

- La madre gestante no ha recibido TAR durante el embarazo
- La carga viral plasmática es superior a 50 copias de ARN/mL al final de embarazo
- Diagnostico en fase avanzada del embarazo (> semana 28)
- Rotura prematura de la bolsa

En estos casos se utilizará una combinación potente de tres fármacos (terapia triple): Zidovudina + Lamivudina + Neviparina, cuyos perfiles farmacocinéticos han sido estudiados y aprobados a bajas dosis. (*Manual clínico VIH – GeSIDA & Gilleece et al., 2019*)

## b. Seguimiento del bebé expuesto al VIH

El diagnóstico temprano del virus en lactantes y el inicio inmediato del tratamiento antirretroviral, constituyen hoy en día factores muy importantes en la lucha mundial contra el VIH, debido principalmente a que la enfermedad progresa rápidamente en estos casos. Con el fin de confirmar o descartar la infección se realizan 3 pruebas de PCR espaciadas en el tiempo. La primera entre las primeras 48h desde el nacimiento, una segunda a las seis semanas de vida y la última entre los 4-6 meses. En los casos de alto riesgo se realiza también otra PCR a los 15 días de vida. (*Manual clínico VIH – GeSIDA*). Si el resultado es positivo, el TAR está indicado perfectamente en niños y debe iniciarse urgentemente en niños menores de 12 meses. Sin embargo, en muchos países las pruebas de VIH no se realizan directamente tras el parto, las formulaciones de fármacos disponibles en el primer mes de vida son limitadas, al igual que los datos sobre los perfiles de eficacia y seguridad. Se utilizan principalmente los mismos fármacos que para la profilaxis: Zidovudina + Lamivudina + Neviparina. Otros fármacos como el Lopinavir potenciado con Ritonavir (LPV/r) han sido propuestos para el tratamiento temprano. Por desgracia, han causado grandes preocupaciones en recién nacidos debido a su toxicidad y sólo ha sido aprobado a partir de las dos semanas de vida. Se realizó un estudio con el fin de determinar la eficacia y seguridad de estos tres fármacos desde la primera semana de vida. Se concluyó que el inicio con Zidovudina, Lamivudina y Neviparina era seguro y eficaz a las dosis adecuadas y que los lactantes podían pasar con éxito a LPV/r a pesar de su mala tolerabilidad inicial, consiguiéndose suprimir la carga viral entre las 12 y 24 semanas siguientes desde el inicio del tratamiento. (*Maswabi et al., 2021*).

## 5. Nuevas tecnologías para la eliminación del VIH

### a. CRISPR/Cas9

A pesar del éxito y eficacia de los tratamientos antirretrovirales surge la necesidad de investigar acerca de nuevas estrategias con el fin de lograr una remisión permanente del virus. Desde hace ya un par de años, la eliminación del VIH mediante la tecnología de CRISPR es posible y ha demostrado ser prometedora. Es cierto que la investigación aún se encuentra en desarrollo, pero existen avances significativos. Se trata de una herramienta de edición génica mediante la cual se consigue eliminar el virus del genoma de las células infectadas. Dado que las células TCD4+ constituyen gran parte de las

células que se encuentran en estado latente, la mayoría de las investigaciones se centran en ellas con el fin de erradicar la infección por VIH, especialmente en el receptor CD4 y en los correceptores CCR5/CXCR4 ya que es por donde penetra el virus en la célula.

Es por ello por lo que la tecnología de CRISPR se centra en eliminar directamente el genoma proviral de las células infectadas, protegiéndolas de futuras infecciones sin causar daño al huésped. De esta forma, permite el reconocimiento de secuencias específicas de ADN situadas dentro del promotor del VIH-1 donde su potente actividad retroviral suprime la replicación vírica. Para ello se necesitan estrategias de reconocimiento que logren una máxima especificidad y seguridad con el fin de conseguir un alto rendimiento en la edición. (*Kaminski et al., 2016*).

El sistema de edición de una secuencia específica con CRISPR/Cas9 está compuesto por dos elementos, el ARN proveniente de la secuencia CRISPR (ARNc) y la endonucleasa Cas, la cual es dirigida por el ARNc hacia su secuencia complementaria donde realiza el corte. Tras el corte se ponen en marcha mecanismos de reparación del ADN. Entre ellos destaca la unión de extremos no homólogos (NHEJ) y la unión de extremos mediada por microhomología (MMEJ). En la NHEJ, se ligan los extremos del ADN con la introducción de inserciones o deleciones (indels) mientras que en la MMEJ se unen secuencias cortas coincidentes presentes en los extremos del ADN dando lugar a la deleción del nucleótido intermedio. En resumen, el sistema CRISPR/Cas9 emplea un ARN guía para orientar la proteína Cas9 hacia una secuencia precisa de ADN y realizar un corte en dicho lugar. Esta capacidad posibilita la eliminación, modificación o inserción precisa de genes dentro del ADN. (*Das, Binda, & Berkhout, 2019*).

Las investigaciones actuales se centran en el estudio del correceptor CCR5 ya que es fundamental en el proceso de infección y se han identificado individuos resistentes al virus, portadores de una mutación concreta del CCR5. Este receptor pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G por lo que poseen un dominio C-terminal intracitoplasmático y otro N-terminal, extracelular, formado por siete regiones transmembrana. La mutación consiste en una deleción de 32 pb de forma que durante la traducción el codón STOP aparece prematuramente dando lugar a una proteína truncada que no posee los tres últimos dominios transmembrana. De esta forma, la proteína es incapaz de alcanzar la superficie celular, permaneciendo en el citoplasma e impidiendo la penetración del virus. Es por esta razón por la cual se plantea la posibilidad de realizar modificaciones con el fin de impedir su expresión y reducir su propagación.

(*Pineda Sánchez, 2022*)

## b. Desarrollo de vacunas

La investigación en el desarrollo de una vacuna contra el VIH constituye hoy en día un desafío debido principalmente a la naturaleza compleja del virus y capacidad de mutar rápidamente. Desde hace muchos años, se investiga y se desarrollan nuevas estrategias con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de los diferentes enfoques de vacunas contra el virus. Entre uno de los tantos enfoques, destaca el diseño de una vacuna basada en anticuerpos. Con el paso del tiempo, los investigadores demostraron que muchas personas portadoras del VIH desarrollaban de forma natural anticuerpos neutralizantes capaces de impedir la infección de células humanas por parte de una amplia gama de cepas. El inconveniente que existe es que estos anticuerpos aparecen tras la exposición, de forma que el virus ya ha proliferado y mutado escapando de la vía de neutralización por parte de esos anticuerpos. Es por este motivo que la vacuna no sería capaz de erradicar el virus y por ello se sigue investigando con el fin de que la vacuna pudiese generar anticuerpos neutralizantes en personas sanas, previamente a la exposición al VIH, pudiendo eliminar el virus por completo. Para comprobar la hipótesis de que los anticuerpos neutralizantes pre-exposición podían prevenir la infección, el NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) puso en marcha una serie de ensayos clínicos llamados AMP (antibody-mediated prevention) en los que se administraban anticuerpos neutralizantes a personas sanas con alto riesgo de contraer VIH para evaluar su efecto protector. Desde entonces, se busca diseñar una vacuna que logre producir uno de esos anticuerpos. Para ello, en primer lugar, se identifica el sitio donde un anticuerpo neutralizante se une al virus y se determina la estructura molecular concreta de ese sitio. A continuación, se diseña una réplica proteica de ese sitio de unión y una vez diseñada, se inyecta en animales e incluso personas para comprobar si produce el anticuerpo deseado. Gracias a esta estrategia, en 2018, los científicos del NIAID llevaron a cabo el desarrollo de una vacuna basada en el péptido de fusión, sitio de unión cuya función es ayudar al virus a fusionarse con una célula sana con el fin de infectarla. Los resultados fueron prometedores y la vacuna logró desarrollar anticuerpos neutralizantes en ratones, cobayas y monos. El foco de investigación se centró en él ya que la secuencia no difiere entre las principales cepas. (*A theoretical approach to HIV vaccine development - NIH: National institute of allergy and infectious diseases.*) Queda abierta la investigación con el fin de poder aplicar estos resultados en humanos y sobre todo en mujeres con deseo gestacional, donde su aplicación sea totalmente compatible con el embarazo.

## V. Conclusion

A modo de conclusión, el VIH sigue siendo un desafío global en términos de salud y bienestar. A pesar de que el tratamiento antirretroviral es hoy en día la opción más segura y eficaz, se sigue investigando con el fin de lograr la remisión de la enfermedad.

Con el objetivo de disminuir al máximo los casos y frenar la epidemia, el control del contagio vertical se convierte en uno de los grandes objetivos. Los avances en el campo de reproducción asistida junto con las terapias ya existentes permiten a una pareja en la que uno de los miembros es seropositivo lograr un recién nacido vivo con nula o casi nula probabilidad de contagio. Todo ello viene acompañado de un seguimiento individual de cada caso y de la toma de decisiones ajustadas a la situación particular de cada pareja.

## VI. Bibliografía

Asensi, V. (2002). Los antirretrovirales. Retrieved from <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-pdf-70000062>

Barnes, A., Riche, D., Mena, L., Sison, T., Barry, L., Reddy, R., et al. (2014). Efficacy and safety of intrauterine insemination and assisted reproductive technology in populations serodiscordant for human immunodeficiency virus: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 102(2), 424-434.

Capacitación seminal. (2020, -08-07T06:50:10+00:00). Message posted to <https://www.institutobernabeu.com/es/foro/capacitacion-seminal/>

Cordero, R. B. (2018). Patogénesis del VIH/SIDA. *Revista Clínica De La Escuela De Medicina De La Universidad De Costa Rica*, 7(5), 28-46. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2017/ucr175a.pdf>

Das, A. T., Binda, C. S., & Berkhout, B. (2019). Elimination of infectious HIV DNA by CRISPR–Cas9. *Current Opinion in Virology*, 38, 81-88.

Galbis, M. C., Giménez, J. R., Pellicer, A., & Garrido, N. (2012). Lavado seminal en varones seropositivos para el VIH. ¿ está todo resuelto? *Asebir*, 17(1), 3.

Gilleece, Y., Tariq, S., Bamford, A., Bhagani, S., Byrne, L., Clarke, E., et al. (2019). British HIV association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. *HIV Medicine*, 20(S3), S2-S85.

- Global HIV & AIDS statistics*. Retrieved May 17, 2023, from <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- Gómez Portolés, M. Infección por VIH y gestación. Retrieved from <https://zaguan.unizar.es/record/111350/files/TAZ-TFG-2020-922.pdf?version=1>
- Gualtero, S., Valderrama, S., Quiroga, C., Garzon, J., Lowenstein, E., Tamara, R., et al. (2019). Inhibidores de transferencia de la cadena de integrasa: Bases para su uso en la práctica clínica. *Infectio*, 23, 106-128.
- Kaminski, R., Chen, Y., Fischer, T., Tedaldi, E., Napoli, A., Zhang, Y., et al. (2016). Elimination of HIV-1 genomes from human T-lymphoid cells by CRISPR/Cas9 gene editing. *Scientific Reports*, 6(1), 22555.
- KUJI, N., MIZUSAWA, Y., NAGANISHI, M., HAMATANI, T., IWATA, S., & YOSHIMURA, Y. (2007). Elimination of HIV-1 from semen and application of the processed semen to assisted reproductive technology. *Reproductive Medicine and Biology*, 6(3), 151-156. doi:10.1111/j.1447-0578.2007.00178.x
- Lozano, F., & Domingo, P. (2011). Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 29(6), 455-465.
- Manual clínico VIH – GeSIDA. Retrieved from <https://gesida-seimc.org/manual-clinico-vih/>
- Maswabi, K., Ajibola, G., Bennett, K., Capparelli, E. V., Jean-Philippe, P., Moyo, S., et al. (2021). Safety and efficacy of starting antiretroviral therapy in the first week of life. *Clinical Infectious Diseases*, 72(3), 388-393.
- Moseholm, E., & Weis, N. (2020). Women living with HIV in high-income settings and breastfeeding. *Journal of Internal Medicine*, 287(1), 19-31.
- Pineda Sánchez, A. (2022). Resistencia a la infección por VIH a través de la delección del correceptor CCR5.
- Plazola-Camacho, N. G., & Ortiz-Ibarra, F. J. (2009). Veinte años de experiencia en el manejo de la mujer embarazada infectada por VIH/SIDA en el instituto nacional de perinatología. *Boletín Médico Del Hospital Infantil De México*, 66(4), 350-363.

Santana, A., Domínguez, C., Lemes, A., Molero, T., & Salido, E. (2003). Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Revista De Diagnóstico Biológico*, 52(1), 7.

*A theoretical approach to HIV vaccine development | NIH: National institute of allergy and infectious diseases*. Retrieved May 29, 2023, from <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/theoretical-approach>

Vitorino, R. L., Grinsztejn, B. G., de Andrade, C. A. F., Hökerberg, Y. H. M., de Souza, C. T. V., Friedman, R. K., et al. (2011). Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. *Fertility and Sterility*, 95(5), 1684-1690.

Zafer, M., Horvath, H., Mmeje, O., van der Poel, S., Semprini, A. E., Rutherford, G., et al. (2016). Effectiveness of semen washing to prevent human immunodeficiency virus (HIV) transmission and assist pregnancy in HIV-discordant couples: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 105(3), 645-655.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.11.028