

Informe de Impacto de AIDS 2008 Evidencia para la acción

www.aids2008.org
XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA
3 al 8 de agosto de 2008, Ciudad de México



Investigación en Prevención Básica, Clínica y Biomédica

INVESTIGACIÓN BÁSICA, CLÍNICA Y EN PREVENCIÓN

Ciencia Básica

El VIH se ha convertido en una enfermedad crónica y manejable para la mayoría de los pacientes en los países de ingreso alto, con expectativas de vida prácticamente normales con los estándares actuales de cuidado. Dos grandes informes aparecidos en boletines confirmaban estas conclusiones poco antes del comienzo de la conferencia, trayendo un nuevo foco a las presentaciones de AIDS 2008 sobre la biología básica detrás de la interacción entre el VIH y el huésped humano.^{1,2}

Viremia residual y los Límites del Manejo de la Enfermedad del VIH

Muchas de las presentaciones que tuvieron lugar en AIDS 2008 examinaron los límites del manejo médico del VIH. El virus puede ser reducido a niveles indetectables según estudios estándar, sin embargo una pequeña cantidad residual de virus, del orden de 1 copia de ARN de VIH por mililitro de plasma, queda. La fuente de esta viremia residual todavía es tema de debate, pero su consecuencia es clara. Los pacientes que interrumpen la terapia antirretroviral (ART), inclusive después de muchos años, en cuestión de semanas suelen ver rebotar sus cargas virales hasta los niveles previos al tratamiento. Dada la ausencia de erradicación viral, el tratamiento antirretroviral es de por vida. Es por eso que el mundo debe enfrentar la necesidad de administrar agentes antirretrovirales a 30 o 40 millones de personas por décadas, con todas las cuestiones relativas a gastos y manejo de toxicidad inherentes a un emprendimiento de esas magnitudes.

Robert Siliciano resumió la valía de una década de investigación en su presentación sobre el origen de la viremia residual.³ Las observaciones del propio Siliciano lo han llevado a inferir que básicamente no hay replicación viral durante la tratamiento antirretroviral exitosa. La viremia residual proviene de las células que contienen ADN de VIH latente en sus genomas. El VIH se activa junto con los genes propios de la célula durante la respuesta inmunológica a la enfermedad. No hay evolución en esta población latente y, en consecuencia, no aparece resistencia a la droga. La tratamiento antirretroviral puede controlar la infección residual indefinidamente pero no la puede erradicar. Aún más frustrante resulta el hecho de que la viremia residual en prácticamente la mitad de los pacientes virológicamente suprimidos parece clonada de un puñado de aislados.

Siliciano expone que, en algunas, ocasiones, el VIH se integra a las células progenitoras que copian fielmente los genes del VIH cuando se dividen y se diferencian en células inmunológicas

maduras, como los monocitos y los linfocitos. La producción viral sólo comienza cuando estas células maduras se activan.

En este contexto, son remotas las posibilidades de eliminar terapéuticamente todo el VIH latente o de extirpar el VIH que replica silenciosamente junto con el genoma humano en las líneas de células progenitoras.

En una presentación, Anthony Fauci sugirió una forma de “inmunoterapia” – además del tratamiento temprano y de la intensificación del tratamiento – como una estrategia para eliminar gradualmente el reservorio latente.⁴ Al ser protegidas por el tratamiento antirretroviral más poderoso, las respuestas inmunológicas ante VIH podrían ser preservadas y, en última instancia, realizadas. Eventualmente podrían llegar a ser lo suficientemente fuertes, y el VIH residual lo suficientemente bajo, como para permitir la discontinuación sin rebote viral. El primer paso hacia el desarrollo de una estrategia terapéutica para controlar el VIH latente será la comprensión más precisa de la manera en que el ADN proviral del VIH se integra al ADN cromosómico humano, así como los factores que inducen la latencia. Kadreppa Sreenath presentó información que apoya la supresión de la transcripción del SMAR1, un componente de la matriz celular nuclear proteica. El SMAR1, inducido en respuesta a la infección por HIV, forma un complejo represor junto a otras dos proteínas, que se unen al terminal largo repetitivo al final del genoma del HIV. El HIV tat, junto con el factor de activación propio de las células NF-κB, desplaza este complejo y gatilla la replicación viral. Este modelo daría lugar a una posible estrategia terapéutica que incluya la promoción del SMAR1 o la inhibición del tat, pero este concepto aún se encuentra lejos de una aplicación terapéutica concreta.

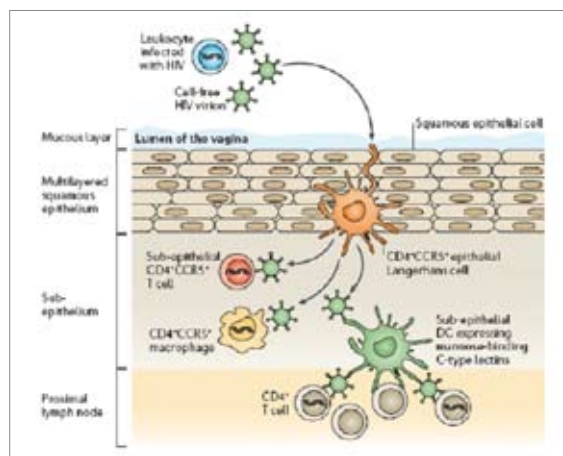
La Desafiante Velocidad de la Infección Aguda

La conferencia contó con diferentes presentaciones que giraron en torno a la manera en que el VIH gana posiciones rápidamente durante la infección aguda. Eric Hunter y Debrah Boeras mostraron que el nuevo VIH adquirido sexualmente es, normalmente, muy homogéneo genéticamente.^{6,7} Este VIH surge de una variante menor presente en el cuerpo del donante y presumiblemente posee características especiales, aún indefinidas, que lo hacen más apto para la transmisión. Una vez en contacto con un nuevo huésped, el VIH se mueve muy velozmente.

Yonatan Ganor describió los resultados del modelo de explante de prepucio humano de su grupo.⁸ El VIH asociado a las células fue eficientemente transmitido en este modelo. Las células langerhans en la parte interna del prepucio se infectaron con VIH y transfirieron el virus a las células T

CD4+ en la dermis dentro de la hora precedente al contacto inicial. Por lo contrario, el transporte desde la parte exterior del prepucio fue 10 veces menos eficiente. Las células de la capa queratinizada de afuera del prepucio se infectaron, pero esa capa impidió que la infección se expandiera por dentro. Además, las células langerhans de esta capa degradaron al VIH cuando lo capturaron, en lugar de transportarlo al blanco primario del virus.

Ya se es conocido hace un tiempo el rol que las células de la mucosa dendrítica, dentro de las cuales las células langerhans forman un subconjunto, tienen en el facilitamiento de la infección con VIH (ver cuadro 4). Las células dendríticas contienen receptores en la superficie que contienen lectinas C, a la que el VIH se adhiere físicamente.⁹ DC-SIGN es el más reconocido de estos receptores, pero también existen otros.



Cuadro 4. Células durante la Transmisión Genital del VIH

Fuente: Vanham, G. Future promising microbicial products: What to learn from the *in vitro* work (THSY0601), de Lederman, M Offord, R y Hartly O. Microbicides and other topical strategies to prevent vaginal transmission of HIV. *Nature Reviews Immunology* 6, 371-382 (1 de Mayo de 2006).

La función normal de las células dendríticas es presentar un antígeno extraño a las células T CD4+, que luego estimulan la respuesta inmunológica. La célula dendrítica internaliza primero el complejo HIV-receptor de lectina-C en un endosoma. Los endosomas normalmente rompen cuerpos extraños para la presentación antigénica. El hecho de que los subconjuntos de células dendríticas degraden o protejan al VIH depende de la estructura de sus receptores lectina-C. Esta observación puede ayudar a explicar los diferentes resultados relacionados con el VIH en las partes internas y externas del prepucio y por consiguiente, el efecto protector de la circuncisión.¹⁰

Tove Kaldensjö reportó cuatro subconjuntos diferentes de células dendríticas presentes en el ectocérvix femenino.¹¹ Al comparar mujeres VIH negativas con riesgos altos y bajos de exposición al VIH, el equipo de Kaldensjö descubrió que las mujeres con conductas sexuales más riesgosas tenían más

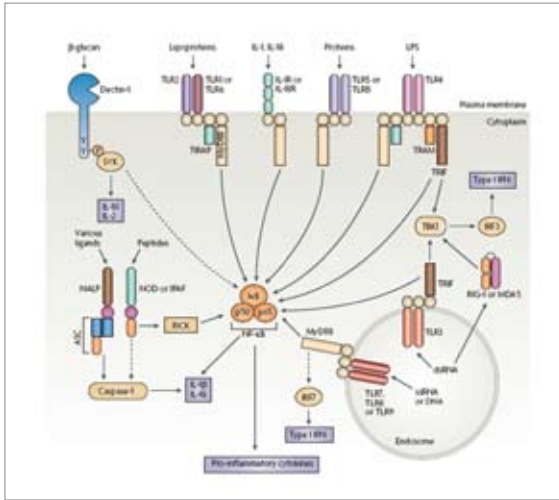
células dendríticas ectocervicales con receptores lectina-C capaces de transportar el VIH al tejido linfático. El daño tiene lugar muy rápidamente una vez que el VIH comienza a infectar las células T CD4+. Fauci notó que el VIH establece un reservorio latente de VIH durante la primera semana después de la transmisión. Además, las células T CD4+ gastrointestinales efectoras son virtualmente eliminadas durante las primeras semanas.^{12,13} De acuerdo con un informe reciente del grupo de Fauci los conteos de células CD4+ en el tejido linfático intestinal continúan deprimidos inclusive después de 10 años de tratamiento antirretroviral supresora y es en este tejido donde se ubican la mayoría de los reservorios virales latentes.¹⁴

Comprendiendo la Inmunidad Innata y el Rol de los Receptores tipo Toll

La detención del rápido progreso del VIH durante la infección primaria resulta de enorme importancia. AIDS 2008 marcó un nuevo interés en la inmunidad innata, que es la primera línea de defensa contra el VIH. La respuesta inflamatoria surge de una variedad de respuestas inmunológicas no específicas de células T independientes, que reconocen una invasión de una suerte de materia extraña. El encuentro del VIH con la inmunidad innata comienza en los receptores lectina-C que están en las células dendríticas de las mucosas. A pesar de haber sido mayormente ignorada hasta hace poco tiempo atrás, la inmunidad innata es un factor importante a lo largo del ciclo vital del VIH.

Mucho del nuevo interés en la inmunidad innata concierne a los receptores del tipo Toll. (TLR). Los TLR son una antigua familia de receptores de la superficie de la célula y de los internos. Reconocen moléculas comunes a varios patógenos pero extrañas a las células huésped. Cada receptor de la familia presente en las células inmunológicas humanas, incluyendo macrófagos y linfocitos, se especializa en reconocer un cierto tipo de molécula – por ejemplo, glicolípidos o lipoproteínas y ADN o ARN viral. Una vez excitados, los TLR comienzan a enviar una cascada de señales que resultan en la activación celular y en la presentación de citoquinas inflamatorias.

La investigación sobre la relación entre los TLR y el VIH se ha acelerado dramáticamente en los últimos cinco años. El Programa Científico de AIDS 2008 incluyó varios informes inconsistentes entre sí, e inclusive en conflicto, sobre estrategias para el uso terapéutico de los TLR.



Cuadro 5. Los Receptores tipo Toll en y sobre las Células Reconocen Patrones Microbianos y Gatillan Respuestas Inmunológicas

Fuente: Pimenta-Inada, H et al. *The Toll-like receptor 2 ligand Zymosan inhibits HIV-1 replication in human primary cells (MOAA0105)*, from Trinchieri G., Sher. A., *Nature Reviews Immunology* 2007 Mar;7(3):179-90)

Dumith Bou-Habib informó sobre el zymosan, un polisacárido micótico común que se liga a los TLR2. El zymosan inhibe la infección con VIH en macrófagos, aparentemente en el estadio de entrada a la célula (Cuadro 5).¹⁵ Un compuesto sintético, el Pam3Cys tiene las mismas propiedades. Sin embargo, Sandra Thibault informó que el Pam3Cys y otros compuestos que enlazan TLR2 y TLR5 en las células T CD4+ en realidad incrementan la integración y la producción celular del VIH, un resultado que entra en conflicto con los descubrimientos de Bou-Habib.¹⁶

Terrance Brann también presentó hallazgos que sugieren los efectos supresores del VIH de los TLR. Sus experimentos fueron hechos con un par de ligandos TLR4 producidos por neutrófilos humanos.¹⁷ Estas moléculas redujeron la replicación R5-trópica del VIH en macrófagos pero no afectaron la X4 trópica del HIV en las células T CD4+. En otra investigación, Leonid Margolis discutió sobre las formas en las que las co-infecciones virales como la HCV puede modular para arriba y para abajo el VIH, probablemente gracias a su interacción con varios TLR.¹⁸ Las inconsistencias en los estudios presentados requieren más investigaciones al respecto. Una explicación puede estar relacionada con las maneras sutiles en que la respuesta señalada por los TLR dirige la liberación de quemoquina y de citoquina. El informe sobre zymosan, por ejemplo, establece que los macrófagos responden a la estimulación TLR2 liberando beta-quemoquinas, las moléculas de señal quimotáctica que entran y bloquean el receptor CCR5 utilizado por el VIH R5-trópico al entrar a las nuevas células. Las células T responden a los TLR2 produciendo NF- κ B, así como lo hacen los macrófagos, pero sin las beta-quemoquinas.

La importancia del medio general de comunicación celular fue resaltado nuevamente en un informe publicado después de la conferencia, en el que se describe el efecto supresor del VIH de una mutación en TLR8.¹⁹ En el estudio, que contó con 782 pacientes VIH+, se observó que aquellos que solamente tenían el gen mutante (A1G) mostraron una disminución de CD4 3.5 veces más lenta que los pacientes VIH + con TLR8 normales (75% del total de la población en la que se llevó a cabo el estudio).

Al ser estimulado, el TLR8 mutante, gatilla niveles relativamente menores de NF- κ B y de IL-10 y relativamente mayores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) al compararlos con TLR8 normales. Los tres son conocidos por promover la replicación del VIH, pero la estimulación del TLR8 y el TNF- α también activan linfocitos citotóxicos de las CD8+ y células NK.²⁰

Las células NK son un tipo de leucocitos que matan de manera no específica a las células infectadas con virus. En AIDS 2008, Samuel Nuvor y sus colegas argumentaron que la regulación baja de las células NK es una diferencia crítica entre el VIH-1 y el VIH-2, que progresa más lentamente.²¹ Restablecer la actividad de las células NK a través de TLR8 o de otra forma, puede ser un componente importante en la creación terapéutica o profiláctica de una respuesta inmunológica efectiva frente al VIH.

Aprovechar la respuesta inmunológica

La estimulación del sistema inmunológico para luchar mejor contra el VIH es una cuestión complicada. La activación crónica del sistema inmunológico sin llegar a un control efectivo del VIH puede ser una gran contribución a la pérdida de células T asociada al VIH.²² Los procesos de control y regeneración inmunológicos quedan exhaustos o disfuncionales y fallan en su intento de reemplazar la pérdida de células frente al VIH o inclusive causan la muerte de más células a través de una forma de suicidio celular, conocida como apoptosis. Durante la conferencia se describieron varios factores que contribuyen al deterioro inmunológico. Los mismos incluyen la pérdida de capacidad proliferativa y de respuesta frente a la presentación antigénica en linfocitos citotóxicos específicos CD8+ específicos del VIH.^{23,24}

Resulta notable que un informe posterior a AIDS 2008 haya descrito los niveles incrementados de TLR celular y la subida de la respuesta a la comunicación TLR en personas con VIH.²⁵ Este informe implica a los TLR en la disfunción inmunológica en las infecciones con VIH sin tratar, más que como una fuente de protección.

Muchos de los oradores de la conferencia sugirieron, sin embargo, que los hallazgos producto de sus investigaciones ayudarán, eventualmente, a identificar maneras de devolver la respuesta inmunológica y crear nuevas maneras de

controlar al VIH. La relevancia de estos resultados todavía no es clara, dado el alto grado de control del VIH logrado por la terapia antirretroviral directa. La supresión del VIH eliminará por sí sola gran parte de la inflamación crónica y permitirá la recuperación inmunológica.

El conteo total de células T CD4+ nunca parece volver a los valores pre-VIH, sin embargo, continúan existiendo sutiles defectos en las subpoblaciones inmunológicas.²⁶ El obvio próximo paso será delinear mejor aquello que constituye una inmunidad contra el VIH efectiva. La respuesta a esa pregunta se complica por el hecho de que el comportamiento de los componentes inmunológicos individuales puede tener efectos tanto positivos como negativos. Como bien se expuso, los hallazgos inconsistentes previamente discutidos relativos a los TLR sugieren que los investigadores deben considerar la forma en que cada componente interactúa con otros aspectos del sistema inmunológico. Considerando que la enfermedad del VIH se alimenta de la activación inmunológica, el objetivo a largo plazo es un plan para hacer uso de las varias defensas inmunológicas para otorgar un máximo de efectividad con la menor cantidad de actividad extraña.

La manipulación del sistema inmunológico puede, eventualmente, resultar útil en el restablecimiento extra del sistema inmunológico luego de que los agentes antirretrovirales hayan reducido el VIH a niveles indetectables. En particular, la expansión de la respuesta inmunológica anti VIH promete ayudar a bloquear el VIH residual, permitiendo tal vez la simplificación o la eliminación de la terapia con drogas. Además, la terapia inmunológica quizás pueda probarse más efectiva antes de que el cuerpo esté en contacto con el VIH. Las vacunas y otras tecnologías preventivas no han logrado todavía bloquear la transmisión del VIH. La estimulación selectiva apropiada de las respuestas inmunológicas podría ser vital para avanzar en ese tipo de esfuerzos de prevención.

Investigación Clínica, Tratamiento y Cuidado

AIDS 2008 se realizó dos años antes de la fecha límite dispuesta para lograr el acceso universal y es por eso que se prestó una atención significativa al tema de la conferencia: Acción Universal ¡Ya! Se puso particular interés en el contexto del incremento del ritmo de expansión del tratamiento y de las intervenciones de cuidado y en la comprensión cada vez más certera de que pocos países están en condiciones de llegar a cumplir con los objetivos de acceso universal. Las estrategias para mejorar el acceso al cuidado en los países de recursos limitados, el riesgo de la resistencia a los antirretrovirales en estos países y las tácticas antirretrovirales en evolución, dominaron la agenda de AIDS 2008 en las áreas de investigación clínica y tratamiento de la infección con VIH.

¿El tratamiento antirretroviral Debería Comenzarse con un Conteo más Alto de CD4?

Cuando comenzó AIDS 2008, un panel de expertos convocados por IAS-USA realizó la actualización de las pautas de tratamiento antirretroviral en adultos. El panel recomendó opciones extendidas para el comienzo del tratamiento antirretroviral tomando un conteo de CD4 arriba de 350 células/mm³ e incluyendo a la gente con la infección de la hepatitis B o C, riesgo de enfermedad cardiovascular o con función renal comprometida.²⁷ El panel no estableció ningún límite superior de CD4 para comenzar con el tratamiento. Un flujo creciente de información proveniente de ensayos recientes sugiere que el tratamiento antirretroviral temprano puede resguardar no solamente de las enfermedades definidas por el SIDA, sino también de cánceres no relacionados con el SIDA y enfermedades del corazón, el hígado y los riñones.^{28,29,30}

En AIDS 2008 se presentó un estudio de cohorte que acumula evidencia a favor del tratamiento antirretroviral temprano. Este análisis, sobre 1,679 personas del estudio de cohorte de pacientes ambulatorios con VIH en EEUU, descubrió que un conteo de CD4 por debajo de las 350 células/mm³ al ser medidas por primera vez, incrementaban independientemente el riesgo de nuevas enfermedades cardiovasculares en más de un 75%.³¹ En el caso de que aparezca más evidencia apoyando el valor clínico de las intervenciones tempranas con antirretrovirales, los consejeros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) podrían rever las pautas sobre en qué momento comenzar con el tratamiento antirretroviral en países de recursos limitados. Actualmente, la OMS recomienda el tratamiento antirretroviral para todas las personas con conteos de CD4 menores a 200 células/mm³, mientras que sugieren que los clínicos deberían "considerar el tratamiento" en personas con 200 a 350 células/mm³ y postergar el tratamiento en las personas con más de 350 células/mm³.³²

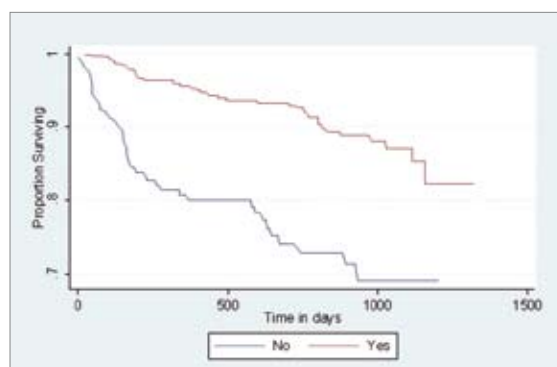
Durante AIDS 2008, el Presidente entrante de la IAS Julio Montaner predijo que las pautas de tratamiento renovadas para los países de ingreso alto podrían "revolucionar el tratamiento del VIH" al reconocer a la infección con VIH como una enfermedad inflamatoria crónica que "afecta el corazón, el hígado, los pulmones y en el debido momento aprenderemos el resto de los variados órganos del cuerpo"^{33,34} Montaner advirtió que el incremento en el umbral de células CD4 para el comienzo del tratamiento antirretroviral podría agrandar la diferencia en el acceso que hay entre los países desarrollados y aquellos en vías de desarrollo, a menos que la experiencia confirme su estudio modelo. Este sugiere que la expansión del acceso al tratamiento antirretroviral ayudará a limitar el crecimiento de la epidemia de VIH y sus costos asociados, reduciendo así el grado de infección. De confirmarse esta hipótesis, el efecto preventivo del tratamiento

antirretroviral será una nueva y poderosa razón para expandir más agresivamente la terapia antirretroviral.³⁵ Relacionada con el creciente debate a propósito de cuál es el momento óptimo de comienzo y los cambios de tiempos, se encuentra la cuestión sobre en qué información basarse y cómo para la toma de decisiones clínicas sobre los regímenes de cambio de drogas. Un estudio haitiano sembró preocupaciones sobre la confiabilidad de los criterios clínicos o inmunológicos para detectar la falla del ART, basados en las pautas de tratamiento de la OMS, en ausencia de monitoreo de laboratorio de VL y de CD4+. En este estudio, prácticamente la mitad de los participantes (47%) tenía los niveles de ARN del HIV RNA por debajo de los límites de detección que después de haber sido evaluados como fallas del tratamiento antirretroviral siguiendo los criterios clínicos. Esto sugiere que la falta de VL PCR y otros diagnósticos de laboratorio en la toma de decisiones podrían llevar a cambios prematuros.³⁶

¿Cuándo Empezar con el tratamiento antirretroviral en pacientes co-infectados con TBC?

En muchas partes del mundo, la tuberculosis es el primer diagnóstico del SIDA y una de las mayores causas de muerte entre las personas que viven con VIH. El mejor momento para comenzar con el tratamiento antirretroviral en individuos coinfectados con VIH y TBC continúa siendo controversial. Dos estudios presentados en AIDS 2008 – uno realizado en Brasil y el otro en Argentina – abordaron esta pregunta pero no llegaron a la misma conclusión.

El análisis de THRio en 632 personas realizado por Valéria Saraceni, un estudio observacional de cohorte brasileño, descubrió que el comienzo de la tratamiento antirretroviral en cualquier momento posterior al comienzo de la terapia anti-TBC redujo independientemente a la mitad el riesgo de muerte, mientras que completar el curso de las drogas anti-TBC redujo independientemente el riesgo de muerte en un porcentaje mayor al 85%.³⁷ (Cuadro 6). Un estudio realizado en 142 personas co-infectadas con VIH/TBC en Argentina encontró una tasa de muerte general mayor en aquellos que comenzaron con el tratamiento antirretroviral en las 8 semanas posteriores al comienzo de la medicación anti-TBC, en comparación con aquellos que empezaron la tratamiento antirretroviral más tarde (14.4% versus 6.8%, $P = 0.013$).³⁸ No obstante, la mortalidad relacionada con la TBC fue la misma en los dos grupos y el diagnóstico clínico del SIDA previo a la tratamiento antirretroviral fue dos veces más común en el grupo de tratamiento antirretroviral temprana. Los investigadores no realizaron análisis multivariados para determinar si los tiempos del tratamiento antirretroviral afectaron la mortalidad independientemente de otros factores de riesgo. Ambos estudios fueron observacionales y en la actualidad se están llevando a cabo ensayos randomizados para evaluar el momento óptimo para el comienzo del tratamiento antirretroviral durante el tratamiento de la TBC.



Cuadro 6. Kaplan-Meier: Supervivencia después de un diagnóstico de TB, por exposición a HAART (Log-rank test- $p < .001$)

Fuente: Saraceni, V et al. Tuberculosis, HAART use and survival in the THRio Cohort, Rio de Janeiro, Brasil. (MOAB0305) THRio Cohort, Rio de Janeiro, Brazil. (MOAB0305)

El estudio brasileño relacionó el diagnóstico retrasado del VIH en pacientes con TBC con una menor posibilidad de recibir ART. Ese descubrimiento subraya la necesidad crítica de integrar el cuidado del VIH y de la TBC, una política destacada en la declaración de consenso de OMS/IAS/Fondo Mundial/Banco Mundial sobre los vacíos en el conocimiento en el abordaje de la salud pública respecto de la entrega de tratamiento antirretroviral y del cuidado.³⁹

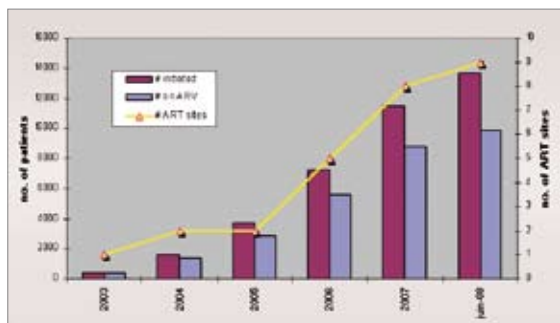
Los investigadores brasileños recomendaron el opt-out universal en el testeo del VIH para todas las personas con TBC. ONUSIDA ya recomienda el testeo del VIH y el asesoramiento para todos los pacientes con TBC y el chequeo de todas las personas infectadas con VIH en relación a la TBC. Dado que la TBC resulta una co-morbidez tan importante a nivel mundial, se necesita investigación prospectiva más rigurosa para optimizar el rol del tratamiento antirretroviral en las personas co-infectadas.

En un desarrollo posterior a la conferencia relacionado con estas cuestiones, el Director en Jefe para VIH y SIDA de Sudáfrica, Dr Nomonde Xundu, confirmó que, como resultado de la evidencia presentada en la conferencia, se está discutiendo una recomendación que podría acarrear cambios potenciales en las pautas nacionales de tratamiento de Sudáfrica y que incluiría recomendar o no el comienzo temprano de la tratamiento antirretroviral así como la necesidad de otras pautas clínicas para individuos coinfectados con TBC.⁴⁰

Cambio de Tareas para Expandir el Acceso al Cuidado y al Tratamiento

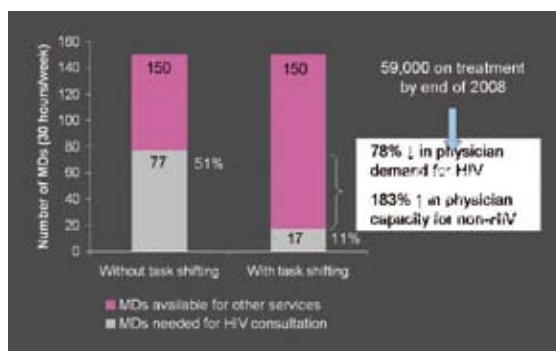
La escasez aguda de profesionales de la salud continúa siendo un problema en la expansión del cuidado del VIH en muchos países de ingresos bajos. Nuevas investigaciones presentadas por varios grupos en AIDS 2008 examinaron el rol del cambio de tareas – la transferencia de ciertas responsabilidades de los médicos a otros trabajadores de la salud – como una manera de mejorar el acceso general al cuidado.

En el distrito rural de Thyolo, en Malawi, el cambio en las tareas de asesoramiento de los enfermeros a los asesores legos – y luego el cambio de la iniciación con los ARV de los médicos a los enfermeros – ayudó a que la región lograra los objetivos del acceso universal.⁴¹ La región posee más de 600,000 personas con la infección del VIH, incluyendo 9,000 a 12,000 que necesitaban antirretrovirales con urgencia cuando el cambio de tareas comenzó. Médicos Sin Fronteras planteó el objetivo inicial de tratar a 10,000 personas. El cambio, que incluyó quitarles a los médicos las tareas relacionadas con el cuidado antirretroviral, llevó a más del doble el número de personas testeadas por VIH y, entre 2004 y 2007, el número de personas que comenzaron el tratamiento antirretroviral aumentó de 2,000 a 12,000 (Cuadro 7). El acceso universal en Thyolo costó 3 Euros anuales por habitante del distrito.



Cuadro 7. Inicio de la ART en el Distrito de Thyolo 2003-2008
Fuente: Massaquoi, M et al. *Achieving universal access to antiretroviral therapy in a rural district in Malawi: how was it done?* (TUAB0303).

Un estudio comparó el cuidado primario basado en el tratamiento antirretroviral llevado a cabo por enfermeros, con el cuidado especializado con base en el hospital de una región rural de Suazilandia, y documentó menos mortalidad en los entornos a cargo de enfermeros y unas tasas comparables de abandono. Un estudio modelo separado que predijo el impacto de un proyecto piloto de cambio de tareas en Ruanda, estimó que el número de médicos necesarios para proveer tratamiento antirretroviral hacia finales de 2008 bajará de 77 médicos trabajando 30 horas por semana a 17 médicos trabajando la misma cantidad de horas. Este cambio representa una disminución del 78% en la demanda de médicos en el cuidado del VIH y una ganancia del 183% en capacidad médica para cuidados no relacionados con el VIH. (Cuadro 8).



Cuadro 8. Expansión a Nivel Nacional

Fuente: Chung, J et al. *Quantification of physician-time saved in a task shifting pilot programme in Rwanda.* (WEAB0205)

El cambio de tareas orientado a los enfermeros no solucionará los problemas de acceso a los ARV en el África sub-Sahariana, ya que la región sufre de escasez severa de enfermeros. No obstante, como se descubrió en el estudio de Malawi, ciertas tareas propias de los enfermeros pueden ser asignada a otros trabajadores y un mayor compromiso comunitario también puede extender el cuidado del VIH.⁴⁴ Al mostrar que el cambio de tareas puede liberar a los médicos para que manejen otras enfermedades, el estudio de Ruanda demuestra que la fuerte financiación dedicada al VIH no obliga a desatender otras cuestiones clínicas urgentes.⁴⁵

Riesgo de Resistencia en Países de Alta Prevalencia

Con respecto al ART, uno de los estudios más importantes de AIDS 2008 evaluó la aparición de mutaciones relacionadas con la resistencia en lugares de Malawi, que dependen de conteos de CD4 y de síntomas clínicos para evaluar la respuesta al tratamiento porque el monitoreo de carga viral de rutina resulta demasiado costoso.⁴⁶ El testeo de resistencia en muestras de 96 personas cuyos primeros ARV fallaron sacaron a la luz una colección de mutaciones que podrían comprometer severamente el uso de nucleósidos en los regímenes de segunda línea.

El monitoreo de carga viral hubiera mostrado la falla de los ARV con anterioridad y hubiese prevenido la aparición de muchas mutaciones que se desarrollaron mientras estos pacientes continuaban fallando en su régimen.

Pero el testeo de carga viral – y frecuentemente los análisis de células CD4 – continúan siendo poco usuales en las clínicas de escasos recursos y su ausencia limita el óptimo ART. La segunda línea de antirretrovirales es más escasa que los agentes de primera línea en muchas de estas mismas regiones y la resistencia rampante amenaza su uso.⁴⁷

Un estudio modelo reciente, a cargo de A. Phillips, sugirió que el seguimiento de los síntomas y de los conteos de CD4 podría funcionar tan bien como el testeo de carga viral para

incrementar los años potenciales de vida en los países de ingreso bajo.⁴⁸ Pero ese análisis puede haber subvalorado el impacto de ciertas mutaciones detectadas en el estudio de Malawi.

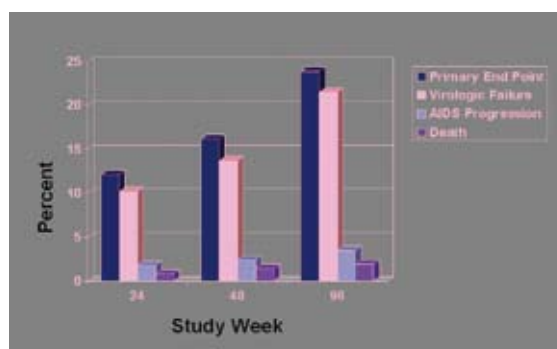
La declaración de consenso llevada a cabo en 2008 por la OMS, IAS, el Banco Mundial y el Fondo Mundial, subrayó la necesidad de priorizar la investigación relacionada con dos asuntos abordados en este estudio – la determinación del momento óptimo y de los criterios a seguir para el cambio a segunda línea de tratamiento, y la definición de el uso más apropiado del monitoreo de carga viral y de células CD4 en regiones de recursos limitados.⁴⁹

Las respuestas a estas preguntas serán claves para darle forma a la “segunda ola” de la expansión de la tratamiento antirretroviral y el abordaje clínico al tratamiento y al cuidado en países de ingreso medio y bajo.

Ensayos sobre los Regímenes Preferidos de ARV

Muchos ensayos randomizados sobre ARV reclutan pacientes de todo el mundo. Frecuentemente, sin embargo, para estos ensayos se utilizan pacientes de las mismas clínicas bien establecidas en países de ingreso medio y bajo. El testeo riguroso de tácticas de ARV en diversos escenarios es crítico para establecer su valor en países con demografías y estándares de cuidado variados. En AIDS 2008 se presentaron dos ensayos que se están llevando a cabo en esta dirección.

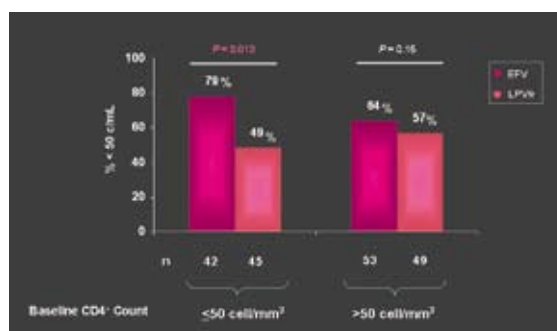
El ensayo multinacional PEARLS, llevado a cabo por el US AIDS Clinical Trials Group, intentó comparar los primeros tres regímenes en 1,361 adultos en Brasil, Haití, Perú, Malawi, Sudáfrica, Zimbabue, India y Tailandia, y en 210 adultos de Estados Unidos.⁵⁰ Los pacientes randomizados una vez al día con didanosina, emtricitabina y atazanavir (sin incremento de ritonavir) tuvieron un mayor riesgo de falla en el tratamiento luego de 72 semanas que los pacientes randomizados dos veces al día con zidovudina más lamivudina y una vez al día con efavirenz (Cuadro 9). Las tasas de falla difirieron de país en país y fueron más altas entre la gente que había tenido o que estaba teniendo tuberculosis. Se destacaron dos puntos: primero, la falla del régimen con atazanavir por los criterios de carga viral antes que por los criterios clínicos se volvió estadísticamente significativa – un descubrimiento que enfatiza el valor del monitoreo de carga viral. Segundo, a pesar de que el atazanavir tiene una licencia para su uso con o sin ritonavir, la mayoría de los pacientes en EEUU y en Europa Occidental toman la droga con ritonavir para mantener las concentraciones de atazanavir parejas.



Cuadro 9. Probabilidad acumulativa de falla en el tratamiento ddi-EC+FTC+ATV

Fuente: Campbell, T et al. ACTG A5175: a multinational study of ddi-EC, FTC and atazanavir vs. co-formulated AZT/3TC and efavirenz for initial treatment of HIV-1 infection. (THAB0404)

En un estudio estadounidense publicado antes de la conferencia, la combinación basada en efavirenz controló mejor el VIH en personas que no habían sido tratadas con anterioridad que la combinación basada en lopinavir/ritonavir, inclusive en aquellos que empezaron el tratamiento antirretroviral con una carga viral de más de 100,000 copias/mL.⁵¹ Un ensayo mexicano de 48 semanas llevado a cabo por investigadores independientes confirmó un mejor control viral con efavirenz que con lopinavir/ritonavir en personas ARV-naive con infecciones con VIH avanzadas (Cuadro 10).⁵² El estudio mexicano reclutó sólo pacientes con menos de 200 CD4 células/mm³ y el conteo medio previo al tratamiento permaneció bien por debajo de las 100 células/mm³. El descubrimiento de resultados específicos contundentes en cada país debería inspirar más ensayos randomizados controlados fuera de los países de alto ingreso.



Cuadro 10. Supresión Viroológica Stratified by Baseline CD4+ Counts (>/< 50 cell/mm3)

Fuente: Madero, S. et al. A prospective, randomized, open label trial of efavirenz versus lopinavir/ritonavir based HAART among antiretroviral therapy naïve, HIV infected individuals presenting for care with CD4 cell counts. (TUAB0104)

Investigación en Prevención

La investigación de nuevas tecnologías para la prevención del VIH en los años previos a AIDS 2008 ha sido desalentadora.

Entre 2006 y 2008, cinco ensayos en estado avanzado (cuatro sobre microbicidas de amplio espectro y uno sobre vacunas) dieron resultados nulos o negativos y por el momento no hay vacunas candidatas a ser testeadas en el campo. Los resultados de la circuncisión en el largo plazo informados en AIDS 2008 indicaron que las intervenciones en prevención tienen el potencial de reducir sustancialmente las nuevas infecciones. Otras presentaciones planearon estrategias en prevención usando agentes antirretrovirales, que podrían ser introducidos en el campo con relativa rapidez.

Más evidencia de que la Circuncisión Funciona

Robert Bailey informó con optimismo los resultados de un seguimiento extendido de los participantes de seis ensayos randomizados controlados sobre circuncisión masculina en Kisumu, Kenia, en una sesión de resumen de última hora. Previamente, se tenía información sobre los participantes de los tres ensayos sobre circuncisión de los 21 a los 24 meses post randomización. Ahora, con la inclusión de 42 meses de seguimiento, Bailey y sus colegas reportaron un efecto protector de la circuncisión contra la adquisición del VIH en hombres jóvenes de Kisumu del 65% (Cuadro 11). El ensayo de Kisumu también intentó calcular el efecto de la circuncisión en el placer y en el desempeño sexual. Descubrieron que no había diferencias apreciables entre los hombres circuncidados y los no circuncidados en sus reportes, de acuerdo a varias medidas de función sexual y satisfacción de las parejas femeninas.⁵³

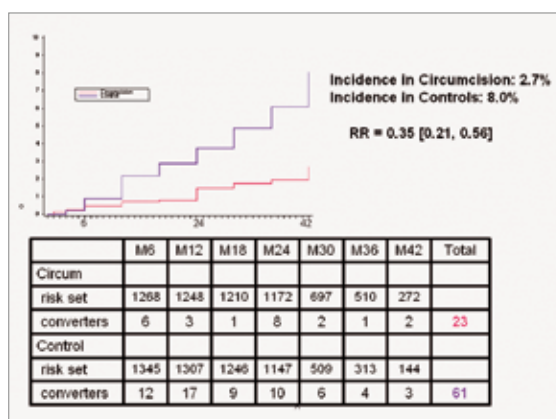
Bertran Auvert presentó los resultados de un estudio de su grupo posterior al ensayo sobre circuncisión en Orange Farm, Sudáfrica. Luego de asesorar a 1,207 hombres sobre el sexo seguro y de tratarlos por infecciones de transmisión sexual, los investigadores ofrecieron realizar circuncisiones gratuitas en una clínica médica. Entre los hombres no circuncidados (68% del total), el 65% eventualmente aceptó la oferta.⁵⁴

El grupo de Auvert y el ensayo de Kisumu también intentaron evaluar el efecto de la circuncisión en el placer y en el desempeño sexual. Se encontraron con que no había diferencias apreciables entre los hombres circuncidados y los no circuncidados, de acuerdo con los reportes tanto de los hombres como de las mujeres.⁵⁵

Fred Sawe además informó que la prevención del VIH y el entrenamiento en salud reproductiva era muy bien recibido durante los rituales tradicionales de pasaje en Great Rift Valley.⁵⁶ Estas ceremonias incluyen la circuncisión y, para lograr mayor seguridad, el personal con entrenamiento médico es invitado cada vez más frecuentemente para realizar las circuncisiones durante las ceremonias de maduración. Auvert presentó los resultados del primer ensayo clínico randomizado sobre circuncisión hace tres años en la 3a Conferencia de la IAS sobre Patogénesis y Tratamiento del VIH en Rio de Janeiro.⁵⁷ Los estudios comenzaron a reportar

una correlación entre los niveles más altos de circuncisión y los niveles más bajos de VIH en partes de África hace 20 años.⁵⁸ Desde entonces, la OMS ha desarrollado una "Guía para Asegurar la Calidad en la Circuncisión Masculina", proveyendo de un marco para los programas de circuncisión masiva que incluye pautas para el control de infecciones y la reducción de riesgos.⁵⁹

Sin embargo, todavía no hay programas a gran escala de circuncisión en áreas de alta prevalencia del VIH. Richard White presentó un modelo que predice que en el África sub-Sahariana el menor costo por infección con VIH en los próximos 10 años, alrededor de US\$1,000, se alcanzará si el rango de edad del grupo a circuncidar es de 25 a 34 años.⁶⁰ Este es el rango masculino con el mayor riesgo inmediato de VIH y es algo mayor a la franja de edad recomendada por la OMS (hombres entre 12-30 años). Tanto White como un poster presentado por Agnes Binagwaho abogaron por la circuncisión en recién nacidos, aunque los beneficios de hacerlo no serán visibles durante los próximos 25 años.⁶¹



Cuadro 11. Seroincidencia acumulativa de VIH luego de 42 meses por circuncisión

Fuente: Bailey, RC et al. *The protective effect of male circumcision is sustained for at least 42 months: results from the Kisumu, Kenya trial (THAC0501).*

Aprovechar el Tratamiento antirretroviral para la Prevención

Mientras que la implementación de la circuncisión como una estrategia viable de prevención queda atrás, aparece un debate sobre el uso de la terapia antirretroviral como herramienta de prevención. En enero de 2008, la Comisión Federal en Cuestiones Relacionadas al SIDA de Suiza (EKAF) hizo pública una declaración indicando que las personas que viven con VIH y que estuvieran bajo un régimen antirretroviral efectivo (de supresión máxima) no podían transmitir el virus.^{62,63} Había muchas condiciones estrictas adjuntas a esta postura, incluyendo al menos 6 meses de carga viral indetectable, la presencia de ninguna



UNAIDS B Press

Programa de Educación de Pares, Trinidad y Tobago.

otra enfermedad de transmisión sexual, y el asegurar que las parejas VIH negativas pudieran tomar una decisión informada sobre la prescindencia de preservativos.

No obstante, las implicaciones de la declaración suiza en el simposio patrocinado por la EKAF, llevado a cabo justo antes del comienzo de AIDS 2008, generaron polémica. El Presidente de la EKAF Pietro Vernazza expuso el punto de vista de su comisión, que sitúa su posición en un contexto definido muy cuidadosamente.⁶⁴ Dijo que la EKAF estaba estandarizando meramente aquello que los médicos les estaban diciendo a sus pacientes. Además, la ley suiza es muy estricta en cuanto a la exposición de otras personas frente al VIH, inclusive si la transmisión no ocurre. El punto de Vernazza no era que el riesgo de transmisión bajo la terapia supresora sea nulo, sino que es muy pequeño comparable con el riesgo de transmisión mientras se utilizan preservativos. Un tratamiento antirretroviral exitoso debería, por tanto, ser una defensa razonable contra las leyes que criminalizan la exposición al VIH.

Suzanna Attia presentó los resultados de un meta-análisis de estudios que investigan el riesgo de transmisión bajo el ART.⁶⁵ No se han realizado estudios en pacientes bajo tratamiento antirretroviral exitoso o en hombres que tienen sexo con hombres. Se han realizado algunos estudios sobre las parejas heterosexuales VIH discordantes en las que la parte

VIH positiva de la pareja tiene una carga viral no tratada por debajo de las 400 copias/mL. Se notó una transmisión en un total aproximado de 900 pacientes-años. En estos estudios no había información disponible sobre el uso de preservativos ni sobre infecciones de transmisión sexual. Attia pidió más investigación antes de arrojar ninguna conclusión.

Un ensayo ranzomizado controlado se está llevando a cabo en este momento para cuantificar la relación entre el nivel de carga viral suprimida a través del tratamiento y la transmisión del VIH. El ensayo es patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos y llevará a cabo el seguimiento de 1,750 parejas VIH discordantes a las que se les asignó un tratamiento inmediato o diferido. Los resultados no estarán disponibles antes de 2016, una fecha problemática, ya que hay investigaciones que sugieren que las personas con VIH suprimido a través de tratamiento ya están reduciendo su uso de preservativo.⁶⁶

La Atormentadora Promesa de la PPrE

Además de ver al tratamiento antirretroviral como una modalidad potencialmente efectiva de prevención para aquellos que ya se encuentran infectados, en la conferencia también se discutió la administración de tratamiento antirretroviral como una forma de profilaxis previa a la exposición (PPrE) para las personas VIH negativas que corren riesgo de infección, entre ellos, los miembros de las

parejas VIH discordantes.⁶⁷ A pesar de encontrarse con cierta oposición entre los activistas en la primera vuelta de la Fase III de los ensayos clínicos, algunos ensayos fueron prematuramente interrumpidos. El apoyo del concepto ha crecido, sin duda también debido al fracaso de otras modalidades biomédicas de prevención y la mejora en el compromiso de la sociedad civil en el diseño y la implementación de protocolos de ensayo clínico de la PPrE.

Existe una cantidad de ensayos sobre PPrE que ya se están llevando a cabo y otros planeados que testean los regímenes diarios (Cuadro 12). A pesar de que la PPrE fue discutida por primera vez a mediados de 1990, faltan por lo menos cuatro años para que los beneficios de la PPrE puedan ser exhaustivamente evaluados en diferentes poblaciones y usando estrategias de múltiples dosajes. La utilidad de los regímenes pre coitales intermitentes se está considerando recién ahora.^{68,69} Hubo un ensayo humano preliminar reportado en AIDS 2008 que involucró PPrE inyectable en el largo plazo. Este ensayo descubrió que la administración intramuscular sostenida de rilpivirina (TMC278, un nuevo inhibidor de la transcriptasa reversa próximo a tener licencia para el tratamiento del VIH), podría proporcionar niveles de droga protectora por más de 12 semanas.

Existen asuntos evidentes relacionados con la seguridad y la economía en la administración de drogas antirretrovirales a grandes poblaciones VIH negativas. En el caso de que

se pruebe la efectividad, la aplicación tópica en las áreas anal y genital podría ser más factible. Como escucharon los participantes de la conferencia, el tenofovir gel aplicado localmente produce concentraciones vaginales de droga de 100 a 1,000 veces mayor que la administración oral sistémica.⁷¹ En contraste, las concentraciones plasmáticas son más de 10-veces menores con el gel.

Los microbicidas tópicos no han tenido buen desempeño en los estudios de prevención del VIH en humanos, con 10 ensayos de compuestos de surfactante y polianiónico con resultados negativos. Estos compuestos no específicos de amplio espectro inactivan la bacteria, los virus e inclusive el espermatozoides a través de la emulsificación (surfactantes) o del envolvimiento (polianiones) de sus capas exteriores.

El campo avanza claramente. AIDS 2008 marcó el cambio del amplio espectro a los microbicidas antirretrovirales.^{72,73} Por otro lado, el estudio VOICE de testeo de la PPrE oral contra el tenofovir gel, otro gran ensayo en estado avanzado, comenzará en los próximos dos años. Es IPM009, todavía en su fase de planificación. Estudiará la eficacia de la dapivirina, un inhibidor de la transcriptasa reversa, ya sea como gel vaginal de corta acción o como aro vaginal de larga duración. El último es un mecanismo nuevo e innovador para administrar los microbicidas anti VIH. El patrocinador de IPM009, International Partnership for Microbicides, planea combinar eventualmente dapivirina con el inhibidor de entrada licenciado maraviroc.

Sponsor/Nombre del estudio	Resultados estimados	Producto/s Testeados	Lugar	Estado	Población Estudiada
CDC: <i>Tenofovir Extended Safety Study</i>	2009	Tenofovir	Estados Unidos (N=400)	Completamente matriculado	HSH
NIH: <i>MTN-001</i>	2009	Tenofovir Tenofovir vaginal gel/ Ambos	Sudáfrica, Uganda, Estados Unidos (N=144)	Matriculando	Mujeres
CDC: <i>Bangkok Tenofovir Study</i>	2009-2010	Tenofovir oral	Tailandia (N=2400)	90% matriculado	Hombres y mujeres usuarios de drogas inyectables
CDC: <i>TDF-2</i>	2010	Tenofovir + emtricitabine	Botswana (N=2000)	Matriculando	Hombres y mujeres Heterosexuales
NIH, Univ. Calif., Gates Foundation: <i>iPrEx</i>	2010	Tenofovir + emtricitabine	Brasil, Ecuador, Perú, Estados Unidos Otros (N=3000)	Matriculando	HSH
Univ. Washington, Gates Foundation: <i>Partners PrEP</i>	2011	Tenofovir Truvada	Kenya, Uganda (N=3900 parejas)	Activado en los primeros sitios	Parejas serodiscordantes
NIH: <i>VOICE</i>	2012	Tenofovir Tenofovir + emtricitabine Tenofovir gel vaginal	Malawi, Sudáfrica, Uganda, Zambia, Zimbabue (N=4200)	Aún no matriculado	Mujeres
Family Health International: <i>FEM-PrEP</i>	2012	Truvada	Kenya, Malawi, Sudáfrica, Tanzania (N=3900)	Aún no matriculado	Mujeres

Cuadro 12. Estudios recientes de PrEP

Source: Mastro, T. *Pre-exposure prophylaxis: Overview of current and planned trials. (THSY0603)*

Pero los resultados de muchos de estos ensayos no se esperan hasta el 2010-12. Los únicos resultados alentadores de microbicida in vivo en AIDS 2008 provinieron de un pequeño ensayo en macacos de un gel vaginal que combina dos antirretrovirales, tenofovir y emtricitabina. El ensayo aplicó este gel combinado 30 minutos antes de la exposición al VIH. Seis macacos sobre seis fueron protegidos de 20 desafíos vaginales por más de diez semanas. En contraste, siete de ocho macacos de control se infectaron después de una media de 3.5 desafíos.⁷⁴

Vacunas: El Rol de la Inmunidad Protectora

Recientes atrasos, tanto en el campo de las vacunas como en el de los microbicidas, han requerido un reenfoque de los esfuerzos en investigación en ambos campos. En la conferencia, Seth Berkley revisó los esfuerzos de la Iniciativa Internacional por la Vacuna del SIDA (IAVI) para proteger humanos y que logren neutralizar ampliamente los anticuerpos contra el VIH.⁷⁵ Estos anticuerpos prevendrían que las nuevas células se infecten y pueden ser la llave para una vacuna que cree una "inmunidad esterilizadora" contra una gran variedad de grupos de virus diferentes entre sí. Berkley dice que las técnicas de protección masiva han permitido que el proyecto de anticuerpos de la IAVI seleccione candidatos prometedores. Incluso si esos anticuerpos fueran aislados en algunos individuos, el problema seguiría siendo la forma de inducirlos en todo el cuerpo humano. No se espera en el corto plazo una vacuna basada en estos anticuerpos. Berkley también promovió el concepto de uso de vectores virales replicantes, que consistirían en un portador de virus conteniendo genes de VIH recombinantes que inducirían una potente respuesta inmunológica.

Los vectores actuales en vacunas para VIH son todos no replicantes. Entre estos se encuentra el vector del adenovirus usado en la vacuna de Merck, que produjo resultados negativos en el famoso ensayo STEP, concluido el año pasado. Un estudio de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU, que compara las respuestas de chimpancés ante vacunas contra el VIH basadas en adenovirus replicantes y no replicantes, fue una de las primeras advertencias sobre el diseño de la vacuna Merck.⁷⁶ El vector replicante del adenovirus obtuvo respuestas inmunológicas marcadamente superiores. El cambio a los vectores vivos supondrá un retraso considerable ya que se deben resolver varios asuntos técnicos y de seguridad.

Un nuevo Énfasis en los Cócteles Preventivos o la "Prevención Combinada"

Las estrategias de prevención combinada fueron un tópico popular de discusión en la conferencia.⁷⁷ Los programas de circuncisión pueden ser combinados con la promoción de los preservativos y con otros abordajes socio-

comportamentales estructurales para prevenir el VIH. Se proporcionan más detalles sobre la prevención combinada en la próxima sección.

Como muestran los resultados del ensayo en Kisumu, la circuncisión sola no erradicará la incidencia de VIH en hombres. Existe cierto optimismo respecto de la suma de agentes antirretrovirales en una de las formas antes descritas para lograr un mayor impacto en la reducción de la incidencia. La investigación avanza a pesar de este potencial y su implementación masiva también será lenta si se toma la experiencia de la circuncisión como ejemplo. El legado de la investigación en prevención de AIDS 2008 es el creciente reconocimiento de que cumplir con la promesa de las tecnologías emergentes de prevención requiere un renovado sentido de la urgencia.

Notas finales

- ¹ Bhaskaran, K. et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA*. 2008, 300:51-59.
- ² Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *The Lancet*. 2008, 372:293-299.
- ³ Siliciano, R. HIV Persistence on patients on HAART: re-evaluating prospects for eradication. Plenaria (WEPL0101), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁴ Fauci, A. The future of HIV research. Sesión especial (WESS0101), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁵ Sreenath, K. et al. Repression of HIV-1 LTR promoter by nuclear matrix protein SMAR1 promotes proviral latency. Sesión de Resúmenes (WEAA0105), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁶ Hunter, E. Determinants of HIV transmission. Simposio (MOSY0602), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁷ Boeras, D. et al. HIV in genital fluids during heterosexual transmission. Sesión de Resúmenes (MOAA0302), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁸ Ganor, Y. et al. The mechanism of sexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV-1) via the foreskin epithelium. Sesión de Resúmenes (MOAA0301), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁹ Geijtenbeek, T.B. et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell*. 2000, 100:587-597.
- ¹⁰ de Witte, L. Nabatov, A., Geijtenbeek T.B. Distinct roles for DC-SIGN+-dendritic cells and Langerhans cells in HIV-1 transmission. *Trends in Molecular Medicine*. 2008, 14:12-19.
- ¹¹ Kaldensjö, T. et al. Ectocervical expression of C-type lectin receptors in HIV exposed uninfected women. Sesión de Resúmenes (WEAA0204), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ¹² Mehandru, S et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *Journal of Experimental Medicine*. 200, 200:761-70.
- ¹³ Brenchley, JM et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *Journal of Experimental Medicine*. 2004, ;200:749-759.
- ¹⁴ Chun, TW et al. Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*. 2008, 197:714-720.
- ¹⁵ Pimenta-Inada, HK et al. The toll-like receptor 2 ligand zymosan inhibits HIV-1 replication in human primary cells. Sesión de Resúmenes (MOAA0105), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ¹⁶ S et al. TLR2 and 5 stimulations increase HIV- 1 integration in human naïve and memory CD4+ T cells. Sesión de Resúmenes (THAA0405), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ¹⁷ Brann, T et al. S100A8 and S100A9, endogenous toll-like receptor 4 (TLR4) ligands, inhibit HIV-1 replication in macrophages but not in CD4 T cells. Discusión con Poster (THPDA201), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ¹⁸ Lisco, A et al. Local modulation of HIV-1 infection by non-HIV microbes in human tissues. Exposición de Poster (WEPE0134), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ¹⁹ Oh, DY et al. A Functional Toll-Like Receptor 8 Variant Is Associated with HIV Disease Restriction. *Journal of Infectious Diseases*. 2008, 198:701-709.
- ²⁰ Schlaepfer, E, Speck, RF. Anti-HIV activity mediated by natural killer and CD8+ cells after toll-like receptor 7/8 triggering. *PLoS ONE*. 2008, 3:e1999.
- ²¹ Nuvor, SV et al. Expression of activating and inhibitory receptors on NK cells in HIV-1 and HIV-2 infections and functional assessment of direct NK cytotoxicity against autologous CD4+ T cells. Sesión de Resúmenes (WEAA0203), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ²² Munier, ML, Kelleher, AD. Acutely dysregulated, chronically disabled by the enemy within: T-cell responses to HIV-1 infection. *Immunology and Cell Biology*. 2007, 85:6-15.
- ²³ Conrad, J et al. PD-1 expression is increased on dominant T-cell clonotypes within HIV epitope-specific T-cell populations in chronic HIV infection. Sesión de Resúmenes (TUAA0101), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ²⁴ Lichtenfeld, M et al. Distinct expression pattern of telomere maintenance and shelterin genes in HIV-1-specific CD8+ T cells from HIV-1 "elite" controllers. Sesión de Resúmenes (THAA0201), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ²⁵ Lester, RAT et al. Toll-like receptor expression and responsiveness are increased in viraemic HIV-1 infection. *AIDS*. 2008, 22:685-694.
- ²⁶ Munier, ML, Kelleher, AD. Acutely dysregulated, chronically disabled by the enemy within: T-cell responses to HIV-1 infection. *Immunology and Cell Biology*. 2007, 85:6-15.
- ²⁷ Hammer, S et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*, 2008, 300:555-570.
- ²⁸ The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355:2283-2296.
- ²⁹ Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving tratamiento antirretroviral at baseline in the SMART study. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197:1133-1144.
- ³⁰ Baker, JV et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*, 2008, 22:841-848.

- ³¹ Lichtenstein, K et al. Low CD4 count is an important risk factor for cardiovascular disease in the HIV outpatient study (HOPS) in the U.S. Exposición de Poster (THPE0236), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ³² Organización Mundial de la Salud. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations from a public health approach. 2006 revisión.
- ³³ Hammer, S et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*, 2008, 300:555-570.
- ³⁴ Montaner, J. Welcome remarks by Pedro Cahn, Julio Montaner and Craig McClure, and introduction of newly elected Governing Council members. IAS 20th Anniversary symposium. XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA.
- ³⁵ Lima, Vet al. Expanded access to highly active antiretroviral therapy: a potentially powerful strategy to curb the growth of the HIV epidemic. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 198:59-67.
- ³⁶ Charles, M. Monitoring response to antiretroviral therapy (ART) in Haiti. Discusión de Poster (MOP XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008).
- ³⁷ Saraceni, V et al. Tuberculosis, HAART use and survival in the THRio Cohort, Rio de Brasil. Sesión de Resúmenes (MOAB0305), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ³⁸ Toibaro, J et al. Early versus late cART treatment in HIV/TB co-infected patients in Argentina. Discusión de Poster (MOPDB206), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ³⁹ World Health Organization. Consensus statement: Addressing knowledge gaps in the public health approach to delivering antiretroviral therapy and care. 4 de agosto de 2008.
- ⁴⁰ Flanagan, L. AIDS Treatment Guidelines Under Scrutiny. *Pretoria News*. 18 August 2008. Viewed at: <http://www.pretorianews.co.za/?fSectionId=&fArticleId=vn20080818101955976C934972> on 15 October 2008.
- ⁴¹ Massaquoi, M et al. Achieving universal access to antiretroviral therapy in a rural district in Malawi: how was it done? Sesión de Resúmenes (TUAB0303), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁴² Humphreys, C et al. Effectiveness and safety of nurse led primary-care based antiretroviral treatment in a resource constrained setting. Sesión de Resúmenes (WEAB0206), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁴³ Chung, J et al. Quantification of physician-time saved in a task shifting pilot programme in Rwanda. Sesión de Resúmenes (WEAB0205), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁴⁴ Massaquoi, M et al. Achieving universal access to antiretroviral therapy in a rural district in Malawi: how was it done? Sesión de Resúmenes (TUAB0303), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁴⁵ Chung, J et al. Quantification of physician-time saved in a task shifting pilot programme in Rwanda. Sesión de Resúmenes (WEAB0205), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁴⁶ Hosseinipour, M et al. Resistance profile of patients failing first line tratamiento antirretroviral in Malawi when using clinical and immunologic monitoring. Sesión de Resúmenes (TUAB0105), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁴⁷ Renaud-Théry, F et al. Use of antiretroviral therapy in resource-limited countries in 2007: uptake of 2nd-line and paediatric treatment stagnant. Discusión de Poster (THPDB103), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁴⁸ Phillips AN et al. Outcomes from monitoring of patients on antiretroviral therapy in resource-limited settings with viral load, CD4 cell count, or clinical observation alone: a computer simulation model. *The Lancet*, 2008, 371:1443-1451.
- ⁴⁹ OMS/IAS/Banco Mundial /GFATM. Consensus statement: Addressing knowledge gaps in the public health approach to delivering antiretroviral therapy and care. Ginebra. 4 de agosto 2008.
- ⁵⁰ Campbell, T et al., ACTG A5175: a multinational study of ddI-EC, FTC and atazanavir vs. co-formulated AZT/3TC and efavirenz for initial treatment of HIV-1 infection. Sesión de Resúmenes (THAB0404). XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁵¹ Ribaud, H et al. Efavirenz-based regimens in treatment-naive patients with a range of pretreatment HIV-1 RNA levels and CD4 counts. *Journal of Infectious Disease*, 2008, 197:1006-1010.
- ⁵² Sierra Madero, J et al. A prospective, randomized, open label trial of efavirenz versus lopinavir/ritonavir based HAART among antiretroviral therapy naïve, HIV infected individuals presenting for care with CD4 cell counts. Sesión de Resúmenes (TUAB0104), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁵³ Bailey, RC et al. The protective effect of male circumcision is sustained for at least 42 months: results from the Kisumu, Kenya trial. Sesión de Resúmenes (THAC0501), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁵⁴ Auvert, B et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of hiv infection risk: the ANRS 1265 trial. *PLoS Medicine*. 2005, 2:1112-1122.
- ⁵⁵ Krieger, JN et al. Adult male circumcision: effects on sexual function and sexual satisfaction. Sesión de Resúmenes (TUAC0305), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁵⁶ Sawe, F et al. Using male "traditional circumcision" as novel approaches for HIV prevention messages: experiences & opportunities from the Southern Rift Valley of Kenya. Sesión de Resúmenes (TUAC0304), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁵⁷ Auvert, B et al. Impact of male circumcision on the female-to- male transmission of HIV. Sesión de Resúmenes (TUOA0402), 3a Conferencia Internacional de la Sociedad de SIDA sobre Patogénesis y Tratamiento del VIH 2005.
- ⁵⁸ Bongaarts, J et al. The relationship between male circumcision and HIV infection in African populations. *AIDS*.

- 1989, 3:373-377.
- ⁵⁹ Dickson, K et al. How to improve the quality and safety of male circumcision services.
- ⁶⁰ White, R et al. Male circumcision for HIV prevention in sub-Saharan Africa: who, what and when? Sesión de Resúmenes (TUAC0302), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁶¹ Binagwaho, A et al. Infant versus adult male circumcision (MC) in Rwanda. A cost-effectiveness study. Exposición de Poster (MOPE0537), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁶² Vernazza, P et al. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bulletin des médecins suisses*. 2008, 89:165-169.
- ⁶³ Wasserfallen, FM et al. Swiss Statement for PLWHA on effective ARV treatment. Exposición de Poster (MOPE0212), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁶⁴ Vernazza, P. Summary of the Ginebra closed hearing on HIV transmission under ART. Satélite (SUSAT4104), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁶⁵ Attia, S Egger, M Low, N. Can unsafe sex be safe? Review of sexual transmissibility of HIV-1 according to viral load, HAART, and sexually transmitted infections (THAC0505), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁶⁶ HIV Prevention Trials Network. A randomized trial to evaluate the effectiveness of antiretroviral therapy plus HIV primary care versus HIV primary care alone to prevent the sexual transmission of HIV-1 in serodiscordant couples (no date) http://www.hptn.org/research_studies/hptn052.asp.
- ⁶⁷ Mastro, T. Pre-exposure prophylaxis: Overview of current and planned trials. Simposio (THSY0603), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁶⁸ Tsai, CC et al. Prevention of SIV infection in macaques by ©-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *Science*. 1995, 17:270:1197-1199.
- ⁶⁹ van Griensven, F et al. Sex predictability, sex spacing and the feasibility of intermittent pre-exposure chemoprophylaxis (iPrEP) to prevent HIV infection among men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thailand. Exposición de Po(LBPE1164), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁷⁰ Verloes, R et al. TMC278 long acting – a parenteral nanosuspension formulation that provides sustained clinically relevant plasma concentrations in HIV-negative volunteers. Exposición de Poster (TUPE0042), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁷¹ Abdool-Karim, S. tratamiento antirretroviral containing vaginal microbicides in the clinical pipeline: A status of the studies. Simposio (THSY0602), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁷² Rosenberg, Z. What the future holds for the next generation microbicides and partnerships with industry. Satélite (MOSAT2702), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁷³ Fernandez-Romero, J et al. Evaluating the use of non nucleoside reverse transcriptase inhibitors in carrageenan-based microbicides. Discusión de Poster (THPDA102), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁷⁴ Parikh, UM et al. Complete protection against repeated vaginal SHIV exposures in macaques by a combination emtricitabine and tenofovir topical gel. Sesión de Resúmenes (THAC0503), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁷⁵ Berkley, S. New Priorities for IAVI. Symposium (MOSY0104), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.
- ⁷⁶ Peng, B et al. Replicating rather than nonreplicating adenovirus-human immunodeficiency virus recombinant vaccines are better at eliciting potent cellular immunity and priming high-titer antibodies. *Journal of Virology*. 2005, 79:10200-10209.
- ⁷⁷ Padian N. Biomedical interventions to prevent HIV: Evidence, challenges and the way forward. Sesión Especial (TUSS0202), XVII Conferencia Internacional sobre el SIDA 2008.